

TARTU ÜLIKOOL
Majandusteaduskond

Andres Kutsar

KRISOTINIIBI KULUTÕHUSUS EESTI TERVISHOIUSÜSTEEMIS

Magistritöö ärijuhtimise magistrikraadi taotlemiseks
ettevõtluse ja tehnoloogia juhtimise erialal

Juhendaja: lektor Andres Võrk

Kaasjuhendaja: SA Tartu Ülikooli Kliinikumi vähikeskuse direktor Peeter Padrik

Tartu 2016

Soovitan suunata kaitsmisele

.....
(juhendajate allkirjad)

Kaitsmisele lubatud "....." 2016. a.

.....
.....
õppetooli juhataja
allkiri)

(õppetooli juhataja nimi ja

Olen koostanud töö iseseisvalt. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, põhimõttelised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on viidatud.

.....
(töö autori allkiri)

SISUKORD

SISUKORD	3
SISSEJUHATUS	4
1. KRISOTINIIBI, KOPSUVÄHI JA MAJANDUSLIKU HINDAMISE TEOREETILINE KÄSITLUS	7
1.1. Krisotiniibi ja kopsuvähiga seotud aspektid	7
1.2. Majanduslik hindamine, farmakogeneetika eripärad	20
1.3. Krisotiniibi majandusliku hindamise tööde näited rahvusvahelise kirjanduse põhjal	31
2. KRISOTINIIBI KULUTÕHUSUSE ANALÜÜS EESTI TERVISHOIUSÜSTEEMIS	40
2.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika	43
2.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	49
2.3. Arutelu	57
KOKKUVÕTE	60
VIIDATUD ALLIKAD	62
LISAD	70
Lisa 1. Väljavõte Eesti hematoloogia-onkoloogia kliiniku kopsuvähi ravijuhisest. Välja on toodud vaid töös kasutatav informatsioon	70
SUMMARY	73

SISSEJUHATUS

Kopsuvähk on üks enim surmasid põhjustav vähitüüp maailmas, mis põhjustab rohkem surmasid kui rinna-, eesnäärme- ja kolorektaalvähk kokku. Iga aasta haigestub maailmas kopsuvähki ligikaudu üks miljon inimest, neist 75% on mehed ning 25% naised (Tartu Ülikooli Kliinikum). Eestis haigestub kopsuvähki iga aasta umbes 700 inimest ning esmajuhtumite arvult paikneb kopsuvähk neljandal kohal (Mägi ja Aareleid, 2009: 640). Kopsuvähki liigitatakse kaheks alamtüübiks: väikerakuline ja mitteväikerakuline kopsuvähk. Esimene neist moodustab 15% kõikidest kopsuvähi juhtumitest ning teine 85%. Kopsuvähi kõrge suremuse põhjus on seotud sellega, et suur osa kopsuvähi juhtumitest diagnoositakse sellises staadiumis, kus vähk on juba kaugele arenenud ning mis muudab ravivõimalused piiratumaks. Kopsuvähi kõige viimasem staadium on metasteerunud staadium. Selles staadiumis on vähk levinud juba kopsudest kaugemale teistesse keha piirkondadesse ning sel juhul ei ole võimalik vähki enam välja ravida. Sel juhul on ainult võimalik vähi edasine areng vaid pidurdada mõneks ajaks.

Tänu geeniteaduste ja meditsiini valdkonna kiirele arengule on juba mõnda aega teada, et paljudel haigustel on tihe seos geenidega. Metastaatilise mitteväikerakulise uurimisel on avastatud geneetiline kõrvalekalle (onkogeen EML4-ALK), mis on seotud vähi arenguga. Antud onkogeen põhjustab vähi rakkude kiiret kasvu ning levikut. EML4-ALK onkogeeni esinemissagedus on 3-5% MVRKV patsientide hulgas (Shaw et al., 2013). Geenide ja haiguste vaheliste seoste avastamine on hakanud kujundama ka ravimifirmade ravimite väljaarendamise protsessi. Ravimifirmad on hakanud arendama ravimeid, mis on suunatud haiguse vastu ja seda geneetilisel tasemel tekkivate põhjuste vastu. Üheks selliseks ravimifirmaks on Pfizer, kes on väljaarendanud ravimi – krisotiniibi. Krisotiniib on näidustatud metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidele, kellel on molekulaarsete testidega diagnoositud EML4-ALK mutatsiooni olemasolu. Krisotiniibi toime läbi antud mutatsioonile peatub vähi rakkude kasv ning areng. Erinevate kliiniliste uuringutega, kus on võrreldud krisotiniibi standardraviga, on näidatud krisotiniibi mitmeid eeliseid standardravi ees. Neist olulisemateks on vähi arengu

peatamine pikemaks ajaks kui standardravi puhul ning patsientide oluliselt parem elukvaliteet ravi ajal.

Tänapäeva maailmas, kus meditsiini kiire arengu tulemusena arendatakse välja üha rohkem uusi ravimeid, tehnoloogiaid ja seadmeid, on riigil vaja teha valikuid, milliseid neist lisada tervishoiusüsteemi. Valikuid antud tervisetehnoloogiate vahel sunnib tegema ka piiratud eelarve. Otsuste tegemiseks kasutavad tervisepoliitika edendajad majanduslikke hindamisi. Majanduslik hindamine kujutab endast tervisetehnoloogia majandusliku efektiivsuse analüüsi ning selleks võrreldakse uue potentsiaalse tervisetehnoloogia rakendamisele võetavuse korral tekkivaid kulusid ning tulusid võrreldes teiste alternatiivsete või hetkel kasutusel olevate variantidega. Efektivsemaks kujuneb see tervisetehnoloogia, mis suudab võrreldes alternatiividega anda väiksemate kulutustega paremaid tulemusi. Tulemuste all mõeldakse inimese tervisliku seisundi paranemist, näiteks eluea pikenemise või elukvaliteedi paranemise kujul.

Majanduslik hindamine on tervisepoliitiliste otsuste tegemises olulisel kohal. Enne mingi uue tervisetehnoloogiast puudutava otsuse tegemist, on oluline analüüsida läbi kõik konkreetset tervisetehnoloogiast puudutavad nii meditsiinilised kui ka majanduslikud aspektid. Juhul kui majanduslik analüüs on puudulik, võidakse võtta vastu otsus, mis võib pikas perspektiivis riigi tervishoiusüsteemi negatiivselt mõjutama hakata.

Krisotiniib, kui uus ravim metastaatilise kopsuvähi patsientide ravis, on aktuaalne teema olnud juba mitmeid aastaid ning viimastel aastatel on see teema päevakorras ka Eestis. 2013. aastal andis Eesti Onkoterapia Ühing sisse taotluse lisamaks krisotiniib Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Senini pole taotlust rahuldatud. Antud taotluse põhjal on tehtud ka mõned lihtsustatud kulutõhususe analüüsid. Järgmisena otsustakse krisotiniibi lisamise kohta tervishoiuteenuste loetellu 2016. aasta sügisel.

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on hinnata krisotiniibi kulutõhusust võrreldes standardraviga (kemoterapia) Eesti tervishoiusüsteemis teise rea ravina. Majandusliku hindamise meetodina kasutati kulutõhususe analüüsi. Vajalikud kuluandmed saadi Eesti Haigekassalt, Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelust, Tartu Ülikooli Kliinikumi eksperdilt, Tartu Ülikooli Kliinikumi haigla apteegist. Kliinilised andmed võeti kliinilisest uuringust PROFILE 1007.

Majandusliku mudelina kasutati Markovi mudelit. Analüüsi ülesehitamisel võeti arvesse teiste riikide krisotiniibi kulutõhususe töid.

Antud magistritöö raames läbiviidud krisotiniibi põhjalik kulutõhususe analüüs annab panuse otsustamiseks krisotiniibi lisamise üle Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Töö eesmärgi täitmiseks on püstitatud järgmised uurimisülesanded:

1. Anda ülevaade krisotiniibist ja kopsuvähist ning nendega seotud aspektidest;
2. Anda ülevaade majanduslikust hindamisest, analüüsimeetoditest ning tuua välja farmakogeneetika eripärad;
3. Anda ülevaade varasematest krisotiniibi majandusliku hindamise töödest rahvusvahelise kirjanduse põhjal;
4. Viia läbi krisotiniibi kulutõhususe analüüs Eesti tervishoiusüsteemis, hinnatakse Eesti Haigekassa seisukohalt.

Antud magistritöö on jaotatud kaheks suuremaks osaks: teoreetiline ja empiiriline osa. Teoreetilises osas antakse ülevaade krisotiniibi ja kopsuvähiga seotud aspektidest, majandusliku hindamise meetoditest ning varasematest krisotiniibi kulutõhususe töödest. Empiirilises osas analüüsitakse krisotiniibi kulutõhusust Eestis

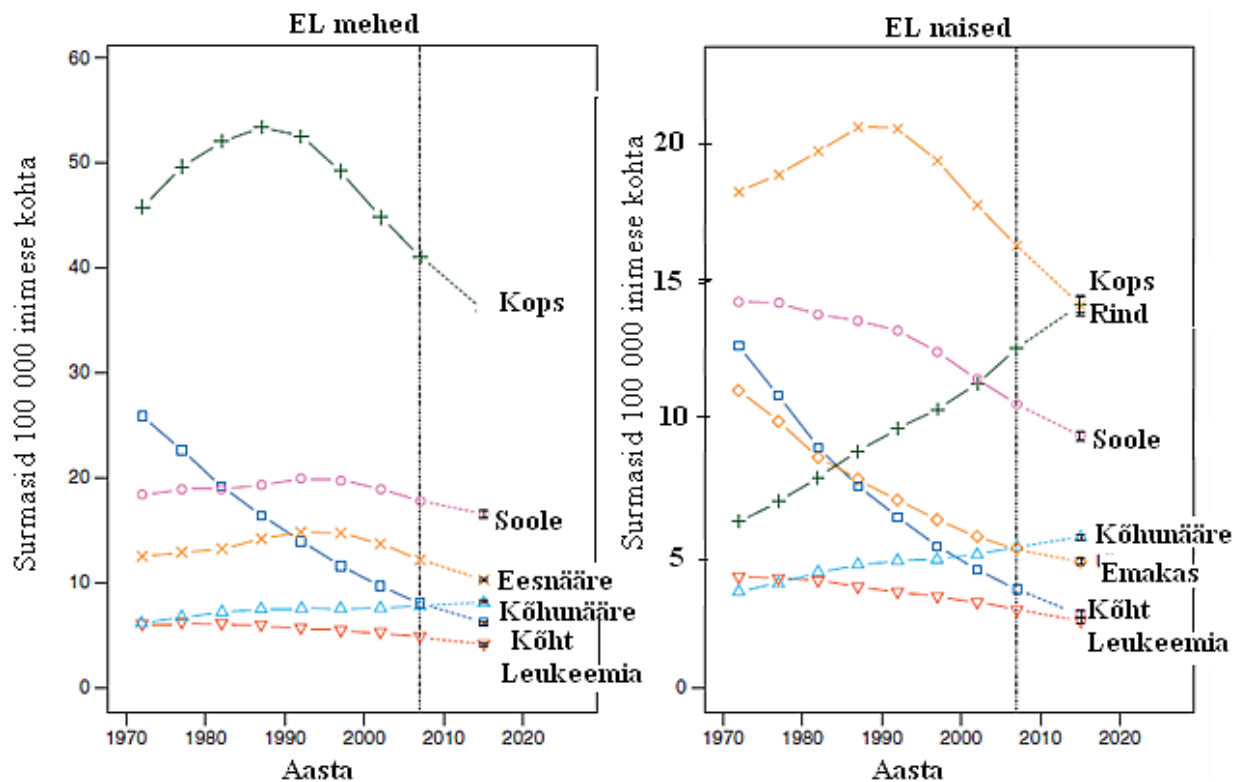
1. KRISOTINIIBI, KOPSUVÄHI JA MAJANDUSLIKU HINDAMISE TEOREETILINE KÄSITLUS

1.1. Krisotiniibi ja kopsuvähiga seotud aspektid

Krisotiniib (toimeaine, ravimi nimetus – *Xalkori*) on viimaste aastate üks uuemaid ning aktuaalsemaid vähivastases ravis kasutatavaid ravimeid. Krisotiniibi kasutatakse metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi (MVRKV) patsientide ravis, kelle vähikoest on molekulaartestidega tuvastatud spetsiifiline geneetiline kõrvalekalle - onkogeen EML4-ALK. Kirjanduses nimetatakse antud geneetilise kõrvalekaldega patsiente ALK-positiivseteks. EML4-ALK onkogeen avastati esimest korda 2007. aastal ning see tekib kahe geeni - EML4 ((ehhinoderm mikrotuubul seotud valk-4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*)) ja ALK ((anaplastiline lümfoom-kinaas, (*anaplastic lymphoma kinase*)) - kokkusulandumisel kromosoomis. EML4-ALK onkogeen põhjustab kasvjarakkude jagunemist ning vohamist, mille tagajärjel kasvaja suureneb ning levib teistesse keha organitesse. ALK-positiivsuse esinemissagedus MVRKV patsientide hulgas on 3-5% ning see esineb patsientidel, kelle vähitüüp on adenokartsinoom, kes pole kunagi või on vähesel määral suitsetanud ning on nooremas vanuses. Keskmine vanus EML4-ALK mutatsiooniga patsientidel on 52 aastat (vahemikus 21-82 aastat). (Soda et al., 2007; Solomon et al., 2009; Shaw et al., 2009)

Krisotiniibi funktsiooniks, nagu ka mitmetel teistel vähiravis kasutatavatel sihtmärk ravimitel, on pidurdada onkogeeni talitlust, mille tulemusena lõpetavad kasvajakud jagunemise ning edasi levimise. Krisotiniib on tableti kujul ravim, mida võetakse kaks korda päevas ning ravi kestab seni kuni ilmneb, et ravim enam ei toimi, mis väljendub vähi edasise arengus. (Shaw et al., 2013) Krisotiniib tuli esimesena turule 2011. aastal USAs näidustatuna metastaatilise MVRKV ALK-positiivsetel patsientidel (O'Bryant et al., 2013).

Kopsuvähk on üks enim surmasid põhjustav vähitüüp nii meestel kui ka naistel (Jemal et al., 2011: 75) (**Joonis 1.** Vanuseliselt...). Igal aastal sureb kopsuvähki rohkem inimesi, kui rinna-, eesnäärme- ja soolevähki kokku (National Cancer Institute (statistika). Aastas haigestub kopsuvähki üle maailma ligi miljon inimest, kellest 75% mehed ja 25% naised. Rahvusvaheliste prognooside kohaselt võib see arv 2025. aastaks tõusta 10 miljonini. (Tartu Ülikooli Kliinikum) 2008. aastal moodustas kopsuvähk maailmas 13% (1.6 miljonit) kõikidest vähijuhtumitest ja 18% (1.4 miljonit) vähist põhjustatud surmadest. Kõige rohkem esineb kopsuvähki arenenud riikides, kus seda on 2-5 korda rohkem kui arenguriikides. Haiguse kõrge esinemise põhjusena peetakse erinevaid riskifaktoreid (nt suitsetamine, õhusaaste, radoon, asbest, geneetika (Cancer research UK)). (Jemal et al., 2011: 75)



Joonis 1. Vanuseliselt standardiseeritud Euroopa Liidu meeste ja naiste erinevate vähitüüpide suremuse määra trendid aastast 1970–1974 kuni 2005–2009 ning prognoositavad määrad aastaks 2015.

Allikas: joonis (Malvezzi et al., 2015), autori kohandused (tekst tõlgitud eesti keelde).

Kopsuvähk (ja üldiselt vähk) tekib rakkude kontrollimatu kasvu ning vohamise tagajärjel. Kontrollimatu rakkude arengu tulemusena tekivad kopsudes kasvaja, mis hakkavad segama kopsude funktsioneerimist. (Tartu Ülikooli Kliinikum) Kopsuvähi kõrge suremus on seotud kopsuvähi suurusega, mistõttu on nendes esinevaid kasvajaid keeruline tuvastada. 80% juhtudest avastatakse kopsuvähk kaugale arenenud faasis. (Eesti Vähiliit) Enamasti avastatakse kopsuvähk vanematel inimestel. Juhtumid, kus kopsuvähk esineb alla 45 aastasel inimesel, on pigem haruldased. (Pubmed Health).

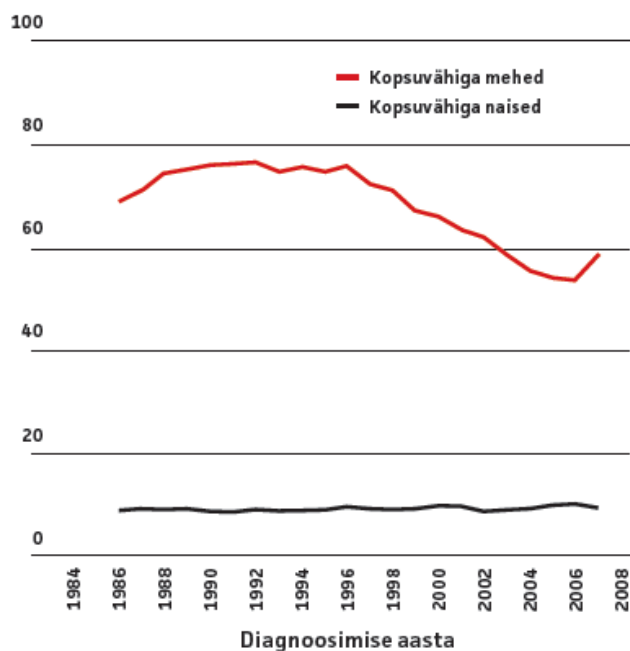
Kopsuvähk jagatakse kaheks alamtüübiks: mitteväikerakuline kopsuvähk (MVRKV) ja väikerakuline kopsuvähk (VRKV). MVRKV moodustab 80% kõikidest kopsuvähi juhtumitest ning VRKV 20%. (Herbst et al., 2008: 1367) Antud alamtüübid erinevad üksteisest suuruse, histoloogia, leviku kiiruses algkoldest ümbritsetavatesse organitesse (MVRKV levib aeglasemalt kui VRKV) ja ravivõimaluste kohapealt. MVRKV jaotatakse omakorda kolmeks alaliigiks: adenokartsinoom, lamerakk kartsinoom ja suurakk kartsinoom (Herbst et al., 2008: 1367; Sun et al., 2007: 778).

Lamerakk kartsinoom hakkab arenema kopsudes olevatest lamedatest rakkudest, mis asuvad kopsude hingamisteede sisemuses. Vähk avastatakse tavaliselt kopsude sisemusest, bronhide läheduses. Lamerakk kartsinoomi tekkel on olemas tihe seos suitsetamisega, mis on suurem võrreldes teiste MVRKV alamtüüpidega. (Herbst et al., 2008: 1367; Sun et al., 2007: 779) Vähk areneb aeglaselt ning vähi asukoha tõttu avastatakse see vähitüüp enamasti varem kui teiste vähitüüpide puhul. Lamerakk kartsinoomi tekke sagedus on viimastel aastatel hakanud langema.

Erinevalt lamerakk kartsinoomist, on adenokartsinoomi esinemissagedus hakanud tõusma. Adenokartsinoomi puhul hakkab vähk levima teistesse organitesse haiguse juba varajases staadiumis. Vähk hakkab arenema rakkudest, mille ülesandeks on lima eritamine (Sun et al., 2007: 779). Vähi tekkel esineb seos suitsetamisega, kuid mitte nii suurel määral kui lamerakk kartsinoomi puhul. Enamasti on seda vähitüüpi seostatud mitesuitsetamisega. Antud vähitüüpi esineb rohkem naistel ning nooremas eas inimestel. (Herbst et al., 2008: 1367)

Suurakk kartsinoom võib tekkida kopsu igasse piirkonda. Kasvab ja levib kiiresti, mille tõttu on teda keeruline ravida. Esineb seos suitsetamisega. (Sun et al., 2007)

Eestis haigestub kopsuvähki igal aastal ligikaudu 700 inimest, neist 80% on mehed ning 20% naised. Eestis asub kopsuvähk esmajuhtumite arvult neljandal kohal, moodustades 9.9% kõikidest vähijuhtumitest. Suurema esmajuhtude arvuga on käär- ja pärasoolevähk (10.9%), nahavähk (11.8%) ja eesnäärmevähk (12.2%). (Mägi ja Aareleid, 2009: 640) Surmade arvult on kopsuvähk meestel esimesel kohal ning naiste hulgas neljandal kohal. 2009. aastal suri Eestis kopsuvähki 646 inimest, neist 510 meest ja 136 naist. (Eesti Vähiliit) Eesti Vähiregistri andmetel jagunesid 2003-2007 aastatel kopsuvähi alamtüübid meestel järgmiselt: kõige sagedasemalt esines lamerakk kopsuvähki (39% kõikidest esmajuhtumitest), seejärel väikerakuline kopsuvähk (16%), adenokartsinoom (12%) ning suurakk kartsinoom (6%). Naistel oli esimesel kohal adenokartsinoom (29% kõikidest juhtumitest), lamerakuline vähk (18%), väikerakuline (15%) ja suurakk vähk (8%). (Jaal, 2010: 7) Alates aastast 1990 on kopsuvähi esinemissagedus meestel hakanud langema, naistel aga pärast varasemat tõusu on olukord hakanud stabiliseeruma (**Joonis 2. Kopsuvähi...**) (Mägi ja Aareleid, 2009: 638).



Joonis 2. Kopsuvähi standardiseeritud haigestumiskordajad Eestis aastatel 1986-2007. Allikas: (Jaal, 2010: 6).

Iga vähitüübi raviotsuse määramisele eelneb vähi staadiumi kindlaks tegemine. Staadiumitega kirjeldatakse vähi arengut ehk kui kaugele on vähk algkoldest levinud. Mida kõrgem on staadiumi number, seda kaugemale on vähk arenenud. Vähi arengus eristatakse nelja staadiumit: I, II, III ja IV. III staadiumil on veel alamstaadiumid IIIA ja IIIB. Näiteks I staadiumi kopsuvähi korral paikneb vähk kopsudes lokaalselt ning ei ole teistesse piirkondadesse levinud. IV staadiumi puhul on aga tegemist staadiumiga, kus vähk on kõige rohkem arenenud ning levinud. Sel juhul esineb vähki suures ulatuses mõlemas kopsus ning on levinud (metasteerunud) ka ümbritsevatesse organitesse. Vähi staadiumist sõltuvad arsti poolt määratavad ravimeetodid ning patsiendi edasised väljavaated. (Mirsadraee et al., 2012; Rice, 2013)

Metasteerunud MVRKV korral on vähk levinud keha teistesse organitesse (nt kopsu ümbritsev piirkond, aju ja luud). Metasteerunud MVRKV korral ei ole haigusest väljaravimine võimalik, küll aga saab leevendada haigusest tulenevaid sümptomeid, pikendada eluiga ja parandada elukvaliteeti. Metastaatilise MVRKV korral jagunevad ravimeetodid kaheks: otsene vähivastane ravi (kemoteraapia, sihtmärk ravi) ning mitte otsene vähivastane ravi ehk leevendusravi ehk parim toetatav ravi. Kui kahe esimese ravimeetodi (kemoteraapia ja sihtmärk ravi) puhul on ravi suunatud otseselt vähi vastu võitlemiseks, siis leevendusravi eesmärk on leevendada haigusest ning vähivastasest ravist tulenevaid vaevusi ning sümptomeid. (Peters et al., 2012; Zafar et al., 2009)

Kemoteraapiat kasutatakse kas vähivastase ravi eesmärgil, elua pikendamiseks või haigusega kaasnevate sümptomite leevendamiseks. Sageli kasutatakse kemoteraapiat koos teiste ravimeetoditega, näiteks kiiritusravi ja opereerimine. Kemoteraapia ravimite eesmärgiks on hävitada vähi kiiresti jagunevaid rakke. Kemoteraapia ravimid on ebaspetsiifilised, mis tähendab, et ravimid ei suuda eristada vähirakke teistest organismis normaalselt talitletavatest rakkudest (nt luuüdi ja juuste kasvu reguleerivad rakud), kes samuti jagunevad kiiresti. Kuna kemoteraapia ravimid võtavad lisaks vähirakkudele sihtmärgiks ka normaalsed rakud, siis selle tulemusena tekivad erinevad kõrvalmõjud, näiteks juuste väljalangemine. (MedlinePlus) Lisaks põhiravina kasutamisele kasutatakse kemoteraapiat ka täiendava ravina. Näiteks kasutatakse seda enne operatsiooni kasvaja suuruse kahandamisel ja enne kiiritusravi ravi efektiivsuse tõstmiseks. Uurimuste põhjal on näidatud, et kemoteraapia kasutamine enne kasvaja opereerimist tõstab

hilisema ravi efektiivsust ning aitab paremini taluda raviga kaasnevaid kõrvalmõjusid. (Molina et al., 2008: 6)

Sihtmärk ravi on üks uuemaid ja huvitavamaid arenguid tänapäeva onkoloogia valdkonnas. MVRKV uurimisel molekulaarsel tasemel on leitud, et osadel vähitüüpidel esinevad spetsiifilised geneetilised mutatsioonid, millel on tihe seos vähi arenguga. Meditsiini seisukohalt aitab sellise informatsiooni teadmine arendada välja uusi efektiivsemaid ravimeid, mis on suunatud just kindlate haigust põhjustavate mutatsioonide vastu. Vähiravis annab sihtmärk ravi olulise eelise kemoteeraapia ees, kuna ravi spetsiifilisuse tõttu hävitatakse ainult vähirakke jättes samal ajal terved normaalsed rakud mõjutamata. (Jett ja Carr, 2013; Molina et al., 2008)

Tänapäevaks on sihtmärk ravimeid arendatud välja rinna-, soole- ja kopsuvähi vastu. Enamasti toimivad need ravimid kasvaja rakkude kasvu ja leviku pidurdajana (nt kopsuvähi vastu ravim erlotiniib). Näiteks üks kopsuvähi raviks kasutatav ravim bevatsisumaab blokeerib vähirakkude kasvu eest vastutava kasvufaktori tööd, mille tulemusena ei teki vähil uusi veresoone hapniku ja toitainete transpordiks, ning vähk ei saa enam edasi areneda. (Jett ja Carr, 2013; Molina et al., 2008)

Sihtmärk ravi üheks eeliseks võrreldes kemoteeraapia ning kiiritusraviga on ravi mugavus. Erinevalt kemoteeraapiast ning kiiritusravist, mille korral peab patsient käima regulaarselt haiglas, kus protseduuri läbiviimiseks ühendatakse patsient masinate külge, on sihtmärk ravimid tableti kujul. Patsient saab ravimeid manustada iseseisvalt kodus keskkonnas ilma et sellega kaasneksid mingid ebamugavust valmistavad tegevused. Sihtmärk ravi oluliseks eeliseks on ka asjaolu, et see suudab kasvaja arengut pidurdada oluliselt pikemaks ajaks kui kemoteeraapia ning parandab oluliselt ka patsiendi elukvaliteeti. (Jett ja Carr., 2013; Shaw et al., 2013).

Metastaatilist MVRKV ei ole võimalik välja ravida. Pärast otsese vähivastase ravi lõppu hakkab patsient saama leevendusravi, mille eesmärk on muuta patsiendi elu haigusperioodil erinevate võimaluste abil võimalikult mugavaks. (Zafar et al., 2009) Leevendusravi kasutatakse kogu otsese vähivastase raviperioodi jooksul ehk nii ravi alguses, keskel kui ka lõpufaasis. Leevendusravi all mõeldakse patsiendi vaevuste leevendamist ravimitega (nt valuvaigistid),

püshhologilise abi pakkumine haiguse ning üldise olukorraga toimetulekuks ning ka abi erinevates sotsiaalsetes küsimustes. (Lester et al., 2013: 129)

Metastaatilise MVRKV ravi kujutab endast süstemaatilist mitmest etapist koosnevat raviskeemi. Olenevalt patsiendi tervislikust seisundist võib ravi piirduda esmase, teisese ja kolmanda raviliiniga ning mille juurde lisandub veel ka leevendusravi. Raviotsuste tegemisel võetakse arvesse vähi histoloogiat, molekulaarset profiili, patsiendi vanust, üldseisundi staatust (*performance status* - kirjeldab patsiendi tervislikku seisundit vahemikus 0-4), teisi haigusi ning patsiendi eelistusi (Cancer research UK). Kõik metastaatilise MVRKV patsiendid, kelle üldseisundi staatus on vahemikus 0-2, peaksid saama süstemaatilist ravi. (Peters et al., 2012: 58)

Esmase liini ravina kasutatakse platinapreparaatidel põhinevat ravi kombinatsioonis kemoteraapia ravimitega. Platinapreparaatidel põhinev kemoteraapia pikkus on tavaliselt 4-6 kuuri. Kliinilistes uuringute põhjal on näidatud, et antud ravi kombinatsioon pikendab elulemust, parandab elukvaliteeti ning hoiab patsiendi sümptomid kontrolli all. (Peters et al., 2012) Esmase liini ravina võib kasutada ka sihtmärk ravi. Näiteks EGFR mutatsiooniga kopsuvähi patsientide korral kasutatakse ravimeid erlotiniib või gefitiniib. Erinevate uurimuste põhjal on näidatud, et antud ravimite kasutamisel esmase liini ravina annab kõrgemaid ravivastuse määrasid, pikendab haiguse progressioonivaba perioodi ning parandab ka elukvaliteeti võrreldes kemoteraapia kasutamisel esmase liini ravina. (Peters et al., 2012: 57)

Kui esmase liini ravi ei toimi patsiendile, siis liigutakse edasi jägmise ehk teise liini ravi juurde. Erinevalt esimese liini raviskeemist kemoteraapia korral, kus kasutati erinevate ravimite kombinatsioone, kasutatakse teises liinis ravimeid (dotsetakseel ja pemetrekseed) eraldi. Ka sihtmärk ravi kasutatakse teise liini ravis. Kui ka teise liini ravi ei anna patsiendile vajalikku mõju, siis võetakse kasutusele kolmanda liini ravi, mis kujutab endast tavaliselt leevendusravi. (Peters et al., 2012: 59)

EML4-ALK onkogeeni tuvastamiseks kasvajakoeist kasutatakse mitmeid molekulaarteste/meetodeid. Testid erinevad üksteisest tehnoloogia, kasutatavate seadmete, tööprotsessi, tulemuste saamisele kuluva aja, analüütiliste parameetrite (tundlikkus, spetsiifilisus) ja ka hinna poolest. ALK-positiivsuse tuvastamiseks kasutatakse järgmisi molekulaarteste/meetodeid: kõige levinumad on immunohistokeemiline test (IHC – *immunohistochemistry*) ja fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) test, kuid lisaks kasutatakse ka veel pöördtranskriptsiooni polümeraas ahela reaktsiooni (RT-PCR-*reverse transcriptionpolymerase chain reaction*) ja teise põlvkonna sekveneerimist (NGS – *next generation sequencing*). (Doshi et al., 2015)

RT-PCRi ja NGSi kasutatakse tavapraktikas üsna vähe. RT-PCRi kasutamise vähesus on tingitud tehnoloogia keerukusest, mis eeldab korrektsete tulemuste saavutamiseks kõrge kvaliteediga proove, mida on aga vähikoest ja lisaks erinevate ainetega töötlemise tõttu raske saada. Antud meetodit ei soovitata kasutada ALK-positiivsuse tuvastamiseks. NGS seevastu suudab otsitavaid geneetilisi iseärasusi tuvastada tunduvalt täpsemini ning tal on ka rohkem rakendusi, kuid NGSi kasutamine on pigem rohkem tulevikuga seotud. (Doshi et al., 2015)

FISH ja IHC on põhilised ALK-positiivsus tuvastamiseks kasutatavad testid. FISHi peetakse antud testide hulgas kuld standardiks. Testi põhimõte seisneb geneetilise kõrvalekalda kindlaks tegemises läbi spetsiifiliste värvide seondumise geneetilise materjaliga. Testi oluliseks eeliseks on kõrge efektiivsus. Atherly ja Camidge, 2012 oma töös hindasid testi efektiivsuseks 100%. IHC testi põhimõte seisneb antikehade kasutamises ALK-positiivsuse tuvastamisel. Testi efektiivsus, tuginedes Atherly ja Camidge, 2012 tööle, on 80%. Kuna IHC efektiivsus on madalam kui FISHil, siis kasutatakse FISHi kinnitava testina IHC positiivsete tulemuste kontrollimiseks. (Atherly ja Camidge., 2012; Conklin et al., 2013; Thunnissen et al., 2012: 247)

Doshi ja kolleegid., 2015 võrdlesid oma töös ühe aspektina IHC ja FISH testide erinevate kasutus strateegiate kulusid USA ja Euroopa laborites (vt tabel 1). Töös näidati, et erinevate testi kasutus strateegiate keskmised hinnad olid USAs kõrgemad kui Euroopas. IHC positiivsed pluss FISH kinnitava testina maksab vaid mõnevõrra rohkem kui kasutades ainult IHCd, kuid võimaldab see eest saada täpsemaid tulemusi. IHC ja FISHiga kõikide patsientide testimine

osutus aga oodatavalt kõige kulukamaks. Oluline erinevus esineb IHC ja FISH testide hinnas, kus FISH on 3-4 korda kallim kui IHC.

Tabel 1. IHC ja FISH testi erinevate kasutus strateegiate keskmised hinnad dollarites USA ja Euroopa laborites.

Testi kasutusstrateegia	Keskmine hind (dollar) USAs	Keskmine hind (dollar) Euroopas
Ainult IHC	90.07	68.69
Ainult FISH	351.78	210.77
IHC positiivsetele tulemustele FISH kinnitava testina	104.12	77.11
IHC ja FISH tehakse paralleelselt kõikidele patsientidele	441.85	279.46

Allikas: (Doshi et al., 2015).

Krisotiniibi kohta on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid, mille käigus on võrreldud selle ravi efektiivsust teiste metastaatilise MVRKV korral kasutatavate ravimeetoditega. Peamiste olulisemate tulemustena on välja toodud, et võrreldes standardraviga peatab krisotiniib vähi edasise arengu tunduvalt pikemaks ajaks, patsiendid reageerivad ravile kiiremini ning paremini ja patsientide elukvaliteet on märgatavalt parem.

Olulisemate tulemusnäitajatena on krisotiniibi kliinilistes uuringutes hinnatud progressioonivaba elulemust, ravivastuse määra, üldist elulemust. Progressioonivaba elulemus on ajaperiood, mis algab ravi alustamisega ning kestab senini, mil ilmnevad esimesed tõendid vähi progresseerumise kohta. Progressioonivaba elulemust kasutatakse sageli kliinilistes katsetes näitamaks ravi toimimist. Ravivastuse määr näitab protsentuaalselt nende patsientide osa, kellele ravim mõjub. Kasvaja korral mõjub ravi sel juhul, kui kasvaja arengu on kas peatunud või on ta hakanud kahanema. (O'Bryant et al., 2013; Shaw et al., 2013) Üldine elulemus näitab aega, kui kaua patsient elab pärast haiguse diagnoosimist või ravi alustamist (National Cancer Institute dictionary).

Tabel 2. Ülevaade krisotiniibi ning kemoteraapia ravimite (dotsetakseel ja pemetrekseel) kliiniliste uuringute olulisematest tulemusnäitajatest.

Kliiniline uuring Näitaja	PROFILE 1001	PROFILE 1005	PROFILE 1007		PROFILE 1014		JMEI	
Ravi etapp	Hinnati ainult krisotiniibi	Hinnati ainult krisotiniibi	Krisotiniib vs standardravi II liini ravina		Krisotiniib vs standardravi I liini ravina		Kemoteraapia ravimid: pemetrekseel vs dotsetakseel	
	Krisotiniib	Krisotiniib	Krisotiniib	Kemo- teraapia	Krisotiniib	Kemo- teraapia	Peme- trekseel	Dotse- takseel
Patsientide arv uuringus	125	261	173	174	172	171	265	276
Progressiooni vaba elulemuse mediaan kuudes	9.2	8.5	7.7	3.0	10.9	7.0	2.9	2.9
Ravivastuse määr (%)	61,2%	51,1%	65%	20%	74%	45%	~36	~36
Üldine elulemus kuudes	~20	~20	20.3	22.8	17.4	16.7	8.3	7.9

Allikas: (Hanna et al., 2004; Shaw et al., 2011; Shaw et al., 2013; Salomon et al., 2014).

Kliiniline uuring PROFILE 1014 (Salomon et al., 2014) (toimus 2011 jaanuarist kuni 2013 juulini) on viimasemaid krisotiniibi ravi efektiivsust käsitlev uuring. Uuringus võrreldi krisotiniibi kemoteraapiaga esimese rea ravina. Uuringus osales 343 metasteerunud MVRKV patsienti, kellel tuvastati FISH testiga ALK-positiivsus. Patsiendid ei olnud varem süstemaatilist ravi saanud.

Patsiendid jaotati juhuslikkuse alusel kahte arvuliselt võrdsesse gruppi: krisotiniibi grupp sai iga päev kaks 250mg tabletti päevas ja kemoteraapia grupp, keda raviti pemetrekseed pluss tsisplatiini või karboplatiiniga. Kemoteraapia kuur toimus iga kolme nädala tagant ja kestis kuni kuus tsükli. Ravi peatati järgmistel juhtudel: kui vähk hakkas edasi progresseeruma, tekkisid ohtlikud kõrvalmõjud või patsient soovis loobuda. Kemoteraapia grupi patsiendid võisid haiguse progresseerumisel minna üle krisotiniibi ravile (70% kemoteraapia patsientidest).

Uuringus võrreldi järgmisi tulemusnäitajaid: progressioonivaba elulemus, objektiivne ravivastuse määr, üldine elulemus, ohutus ja patsientide hinnang elukvaliteedile. Progressioonivaba elulemus oli krisotiniibi korral 10.9 kuud ning kemoteraapia korral 7.0 kuud. Keskmine ravivastuse määr krisotiniibi puhul 74% ja 45% kemoteraapia korral. Üldises elulemuses ei tekkinud kahe ravigrupi vahel erinevust (krisotiniib 17.4 kuud ja kemoteraapia 16.7 kuud). Kõige sagedasemate kõrvalmõjudena krisotiniibi (esinesid 5% võrra rohkem kui kemoteraapia korral) puhul olid nägemishäired, kõhulahtisus ja ödeem. Kemoteraapia korral (esinesid 5% võrra rohkem kui krisotiniibi korral) väsimus, aneemia ja neutropeenia. Enamik kõrvalmõjudest olid 1. ja 2. tõsiduse astmega. Patsientidele tehtud elukvaliteeti hindavate küsimustike põhjal selgus, et krisotiniibi raviga kaasnes märgatav elukvaliteedi paranemine võrreldes kemoteraapiaga. Krisotiniibi korral esines vähem raviga kaasnevaid kõrvalmõjusid kui kemoteraapia korral ning lisaks tekkisid vähi arengust tulenevad sümptomid krisotiniibi korral hiljem kui kemoteraapia puhul.

Kliiniline uuring JMEI (Hanna et al., 2004) on rahvusvaheline III faasi uuring, milles võrreldi kahe kemoteraapia ravimi – pemetrekseed ja dotsetakseel – ravi efektiivsust ning kõrvalmõjusid metasteerunud MVRKV patsientidel teise liini ravina. Uuringus osales 571 patsienti, neist 265 raviti pemetrekseedi ning 276 dotsetakseeliga. Ravi kestis seni kuni haigus hakkas edasi progresseeruma või kuni toksiliste kõrvalmõjude tekkeni. Antud ravimite efektiivsuse näitajad

olid suhteliselt sarnased. Sarnasusi esines nii progressiooni vaba elulemuse (mõlemal 2.9 kuud), üldise elulemuse (pemetrekseed 8.3 kuud ja dotsetakseel 7.9 kuud), ravimivastuse määras (mõlemal ~36%) ja ka ravimi mõju kestuses. Oluline erinevus seisnes selles, kui kiiresti hakkas ravi mõjuma. Nimelt pemetrekseedi korral oli see kaks korda kiirem kui dotsetakseeli korral.

Lisaks oli erinevusi ka kõrvalmõjudes. Dotsetakseeliga ravimisel tekkis erinevaid kõrvalmõjusid sagedamini kui pemetrekseediga. Näiteks oli neutropeenia esinemissagedus dotsetakseeli korral 40.2% ja pemetrekseediga 5.3%. Kuigi mõlema ravimi tulemusnäitajad on üsna sarnased, võiks kokkuvõttes siiski eelistada pemetrekseedi, kuna selle kasutamisega kaasneb vähem kõrvalmõjusid ning patsientidel on parem elukvaliteet.

Krisotiniib on üks uuemaid ja aktuaalsemaid sihtmärk ravimeid, mida kasutatakse IV staadiumis MVRKV patsientide ravis. Tänu teaduse kiirele arengule on tehtud avastusi, mis toovad välja seoseid erinevate geneetiliste mutatsioonide ning nende tõttu tekkivate haigustega. Krisotiniib on üks selliseid ravimeid, mis on välja arendatud spetsiifilise geneetilise mutatsiooni (EML4-ALK) poolt põhjustatava vähi arengu pidurdamiseks. Kuigi IV staadiumis olevat vähki ei ole võimalik välja ravida, on mitmete krisotiniibi ja standardravi võrdlevate kliiniliste uuringute põhjal näidatud, et krisotiniib peatab vähi edasise arengu pikemaks ajaks kui standardravi ning parandab märgatavalt patsiendi elukvaliteeti (kergemad kõrvalmõjud, ravi mugavam kasutus), mis on viimases staadiumis kopsuvähi patsiendi jaoks hindamatu väärtusega.

1.2. Majanduslik hindamine, farmakogeneetika eripärad

Majanduslikku hindamist defineeritakse kui „alternatiivsete tegevuste võrdlevat analüüsi nii nende kulude kui ka tulemite seisukohalt” (Drummond, 2005). Majanduslikku hindamist rakendatakse laialdaselt tervisepoliitikas, kus analüüsitakse ning võrreldakse erinevaid tervisetehnoloogiaid. Tervisetehnoloogia (kasutatakse terminit ka interventsioon) all mõeldakse näiteks uut ravimit, diagnostika seadet, uut ravimeetodit. Tänu meditsiini kiirele arengule luuakse pidevalt uusi tervisetehnoloogiaid, mida võiks riigi poolt kompenseeritavasse tervishoiusüsteemi sisse viia. Kuid kuna riigi ressursid on piiratud ning potentsiaalseid variante, mille vahel valida, on palju, siis on vaja tervisepoliitika edendajatel teha valikuid ning selleks tehakse tervisetehnoloogiate majanduslikke hindamisi. Majanduslikus hindamises võrreldakse tavaliselt olemasolevat varianti uue alternatiiviga. Analüüsitakse nii uue tervisetehnoloogia kasutuselevõtmisega kaasnevaid kulusi kui ka sellest saadavaid tulemeid ja seda nii riigi perspektiivist kui ka patsiendi seisukohalt. Kui analüüsitava interventsiooni kasutuselevõtuga saadakse suuremaid tulemeid kui nendeks tehtavad kulud, siis sel juhul on tegemist majanduslikult efektiivse tervisetehnoloogiaga, mida võib kaaluda riigi tervishoiuteenuste loetellu lisamiseks. (Liiv et al., 2012 (a): 350)

Majanduslikus hindamises kasutatakse mitmeid analüüsimeetodeid, millest kõik võtavad arvesse kulude aspekti, kuid interventsiooni tulemeid väljendatakse erinevates ühikutes (Husereau et al., 2013: 1). Kulud jaotatakse otsesteks ning kaudseteks kuludeks. Otsesteks kuludeks on meditsiiniline ja mittemeditsiiniline kulu (nt raviteenustele ja ravimitele tehtavad kulud), mida saab otseselt seostada tervise probleemi ja tervishoiuteenuse osutamisega. Kaudsete kulude all mõeldakse kulusid, mis on tingitud haigusest põhjustatud tootlikkuse vähenemisest (nt saamata sissetulek haiglaravil olemise ajal). (Robinson, 1993: 726) Tervisetulemeid võib väljendada rahalises, naturaals- või kasulikkuse ühikus. Naturaalühikutes väljendatakse näiteks säästetud elu, ärahoitud haigust või vererõhu muutust. Kasulikkuse ühikuna mõõdetakse kvaliteetset eluaastat (*quality-adjusted life year, QALY*), millega hinnatakse nii elatud eluaastaid kui ka nende kvaliteeti.

(Juus et al., 2014) Majanduslikus hindamises kasutatakse järgmisi analüüsimeetodeid: kulu vähendamise (*cost-minimization analysis*), kulutõhususe (*cost-effectiveness analysis*), kulukasulikkuse (*cost-utility analysis*) ja kulu-tulu analüüsi (*cost-benefit analysis*).

Kulu vähendamise analüüs

Kulu vähendamise analüüsi kasutatakse ainult kulude võrdlemisel ning antud meetodit saab kasutada eeldusel, et interventsiooni tulemid on identsed. Majanduslikult efektiivsem on see tervisetehnoloogia, mille korral saavutatakse tulemid minimaalsete kuludega. Analüüsi tugevuseks on läbiviimise lihtsus. (Philips et al., 2003: 232; Robinson, 1993: 726)

Kulutõhususe analüüsi

Kulutõhususe analüüsi koos kulu tulu analüüsiga kasutatakse majanduslikus hindamises kõige sagedamini (Philips et al., 2003: 231). Kulutõhususe analüüsi tulemeid mõõdetakse naturaalses ühikutes (nt lisandunud eluaastad, vererõhu muutus, suremus) (Shiell et al., 2002). Efektiivsemaks osutub see interventsioon, mida saab teostada väiksemate kuludega ning mille tulemid on võrdsed või paremad võrreldes olemasolevate alternatiividega (Robinson, 1993: 793).

Kui kulutõhususe analüüsil leitakse, et uus hinnatav interventsioon on olemasolevast kulukam kui samas efektiivsem, siis on vaja välja arvutada täiendkulu tõhususe määr (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). ICER aitab võrrelda ühe interventsiooni saadud tulemi lisakulu ühiku kohta teise interventsiooniga (Shiell et al., 2002). ICER leitakse, kui kahe interventsiooni kulude vahe jagatakse nende interventsioonide tervisetulemite vahega (Gold et al., 1996):

$$(1) \quad ICER = \frac{C_A - C_B}{B_A - B_B}$$

kus ICER – täiendkulu tõhususe määr,

C_A – interventsiooni A kulu,

C_B – interventsiooni B kulu,

B_A – interventsiooni A tervisetulem,

B_B – interventsiooni B tervisetulem.

Kulutõhususe analüüsi plussiks on analüüsi kergesti mõistetavus, miinuseks on aga see, et erinevate haiguste interventsioone ei saa võrrelda (Philips et al., 2003: 230).

Kulukasulikkuse analüüs

Kulukasulikkuse analüüs on kulutõhususe analüüsi edasiarendus (Husereau, 2013). Kulukasulikkuse analüüsis hinnatakse tervisetulemeid kasulikkuse ühikutes. Kasulikkuse ühik kirjeldab inimese heaolu tervise erinevates seisundites. Kasulikkuse ühikuks on kvaliteetsed eluaastad. QALY arvutamiseks on vaja kõigepealt teha kindlaks, kui palju hinnatav tervisetehnoloogia andis inimesele eluaastaid juurde. Seejärel määratakse nendele eluaastatele tervise seisundite kasulikkuse väärtused (*health state utility scores*), mille alusel tehakse kindlaks patsiendi elukvaliteet juurde saadud eluaastatel. Tervise seisundite kasulikkuse väärtused tehakse kindlaks küsitlustega, milles uuritakse patsiendi elu erinevate aspektide kohta (nt füüsiline liikuvus, valu, elujõulisus, emotsioonid). Igale küsimusele annab patsient numbrilise väärtuse vahemikus 0-100, mis kõige täpsemini iseloomustab tema tervislikku seisundit. Seejärel võetakse saadud numbrid kokku ning need muudetakse numbrites vahemikus 0-1. Antud vahemikku jääv number iseloomustab patsiendi tervislikku seisundit, nt 0 on seisund „surnud” ja 1 „suurepärase tervis”. 0 ja 1 vahele jäävad vahepealseid tervise seisundeid kirjeldavad väärtused. (Robinson, 1993)

Kulukasulikkuse analüüsi eeliseks on see, et see võimaldab võrrelda erinevate tervisetulemetega interventsioone. Võrdlemiseks tehakse kindlaks QALY ning vaadatakse, milline on võrreldavate interventsioonide kulud ühe QALY kohta. (Robinson, 1993)

Kulu-tulu analüüs

Kulu-tulu analüüsis mõõdetakse nii kulusid kui ka tervisetulemeid rahalistes ühikutes. Kuna tervisetulemite hindamine rahalistes ühikutes on keeruline, siis on see ka põhjuseks, miks seda analüüsimeetodit kasutatakse vähem kui kulutõhususe ja kulu-kasulikkuse analüüsi. (Robinson, 1993)

Kulu-tulu analüüsi plussiks on see, et kuna tervisetulemeid ja ka kulusid väljendatakse rahalistes ühikutes, siis on võimalik võrrelda erinevatele interventsioonidele tehtavaid investeeringuid ning

tasuvust ja lisaks tervisesektoris võrdlemisele saab neid võrrelda ka teiste tehnoloogiatega väljaspool tervisesektorit. (Robinson, 1993)

Kulu-tulu analüüsis antakse tervisetulemitele väärtusi kahe meetodi abil: inimkapitalil baseeruv ja inimeste realiseerunud eelistuste lähenemise meetodil. Inimkapitalil põhineva meetodi puhul vaadatakse inimese tootlikkuse kasvu, mida mõõdetakse töötasu alusel. Vaadatakse, milliseks kujuneb tervisetulem kui suudetakse vältida haigestumist ning suremust. Antud lähenemine on tekitanud palju kriitikat, kuna sellist lähenemist, kus inimesele antakse rahaline väärtus, ei soosita. Lisaks on antud lähenemisel ka veel teisi puudusi. Nimelt ei võeta arvesse töötuid ja pensionäre. Samuti ei käsitle antud lähenemine haigusega seotud mitte finantsilisi aspekte (nt valu, kannatused, lein). (Robinson, 1993)

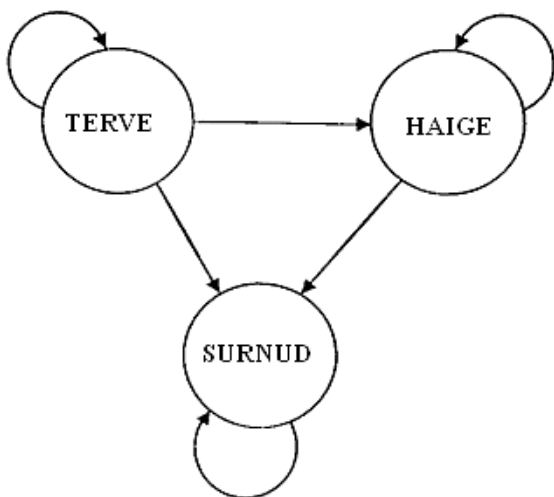
Inimeste realiseerunud eelistuste meetodi puhul jälgitakse inimeste käitumist ning vaatluse tulemuste põhjal kujundatakse tulemid. Teise variandina küsitakse inimestelt hüpoteetiliselt, kui palju nad oleksid valmis maksma mingi interventsiooni tulemite eest või selleks, et vältida mingi haiguse saamist. (Robinson, 1993: 924-925)

Majanduslikus hindamises kasutatakse haigusprotsesside modelleerimiseks kahte meetodit: Markovi mudel ja otsustuspuu meetod. Esimene neist ehk Markovi mudel on kvantitatiivne modelleerimise meetod, mis kirjeldab mingi konkreetse protsessi (nt tervises seisund) muutumist ajas (Rahvatervishoiu eesti-inglise...a). Terviseökonoomikas kasutatakse Markovi mudelit keerulisemate ja pikema ajaperioodiga haigusprotsesside analüüsimiseks/modelleerimiseks (Juus et al., 2014).

Markovi mudel sisaldab Markovi seisundeid, mis on kliiniliselt olulised haigusspetsiifilised tervises seisundid (nt terve, haige, surnud) (**Joonis 3.** Markovi...). Iga seisundit, kus viibitakse, iseloomustavad seisundist tulenevad kulud (nt kulud ravimitele ja haiglaravile) ja tervisetulem (nt muutus elukvaliteedis). (Juus et al., 2014) Indiviid läbib esinevaid seisundeid mingi ajaperioodi vältel vastavalt kindlaks määratud üleminekutõenäosustele. Üleminekutõenäosus on kliiniliselt oluline haigusspetsiifiline tõenäosus, mis kirjeldab indiviidi liikumist Markovi seisundite vahel (Rahvatervishoiu eesti-inglise...b). Markovi seisundid peavad olema üksteist välistavad, mis tähendab, et korraga saab indiviid olla vaid ühes seisundis. Lisaks peavad

seisundid olema kollektiivselt ammendavad ehk kõik haigusele iseloomulikud seisundid on arvesse võetud (Rahvatervishoiu eesti-inglise...c). Üleminek ühest seisundist teise toimub mäluta ehk üleminek sõltub ainult konkreetsest seisundist ja mitte sellele eelnenust (Juus et al., 2014).

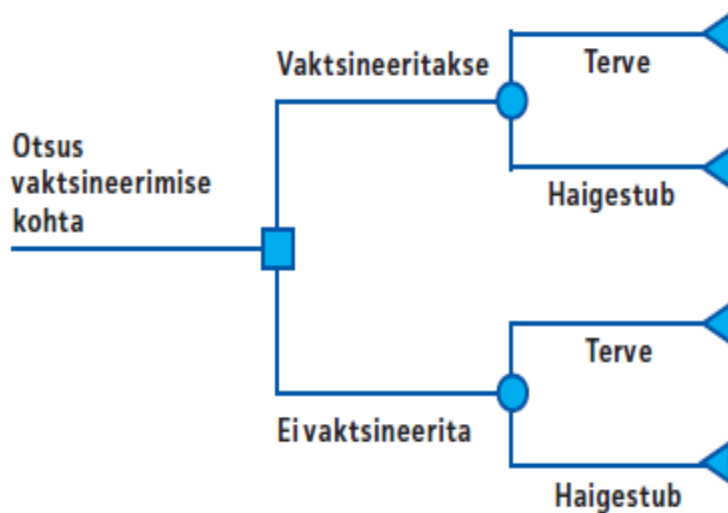
Markovi mudeliga modelleeritava haiguse ajaperioodi nimetatakse Markovi tsükliks. Tsükli pikkus sõltub nii haiguse kui ka patsiendi eripärast ning see võib olla kuu, aasta või isegi pikem ajaperiood. (Juus et al., 2014)



Joonis 3. Markovi seisundite diagramm. Iga ring tähistab ühte Markovi seisundit. Pikad noolekesed tähistavad lubatud üleminekuid seisundite vahel. Seisundile tagasi suunatud noolekena tähistab, et patsient võib ka järgmise tsükli jooksul jääda samasse seisundisse. Allikas: (Sonnenberg ja Beck, 1993: 325), autori kohandused (tekst tõlgitud eesti keelde).

Terviseökonoomikas kasutatakse otsustuspuud otsustusanalüüsis erinevate tervisetehnoloogiate rakendamise võimaluste võrdlemisel ning sellest tulenevate otsuste tegemisel. Otsustuspuule (**Joonis 4.** Näide...) pannakse üksteist välistavad võimalused ja nende eeldatavad tulemused. Otsustuspuu aitab võrrelda erinevate alternatiivide tõenäosusi ja terviseseisundite läbimisega kaasnevaid kulusid ning tulemeid. Kui Markovi mudelit kasutatakse keerulisemate ja pikema ajaperioodiga haigusprotsesside analüüsimiseks, siis otsustuspuud kasutatakse lihtsamate ja lühema ajaperioodiga (kuni mõni aastat) haigusprotsesside modelleerimiseks. (Juus et al., 2014)

Otsustuspuu koostamiseks on vaja sõnastada terviseprobleem, kirjeldada patsiendi ravivõimalusi ja nende negatiivseid ning positiivseid tervisetulemeid, tuua välja tulemite toimumise tõenäosused, piiritleda protsessi ajaline periood. Otsustuspuul jaotatakse haigus erinevateks kindlas järjekorras toimuvateks seisunditeks ning seisundite vahel toimub liikumine lähtudes teadaolevatest üleminekutõenäosustest. Oluline on, et otsustuspuul võetakse arvesse kõiki haigusega seotud aspekte. (Juus et al., 2014)



Joonis 4. Näide lihtsast otsustuspuust vaksineerimise otsuse langetamise analüüsimiseks. Ruut tähistab otsustussõlmpunkti (valik vaksineerimise ja mittevaksineerimise variandi vahel), ring (võimaluste sõlmpunkt), kolmnurk (lõplik seisund).

Allikas: (Juus et al., 2014).

Majanduslikus hindamises tehakse mitmeid eeldusi, mille täpsust ning usaldusväärsust kontrollitakse tundlikkuse analüüsiga. Tundlikkuse analüüsi puhul varieeritakse mudelisse sisestatud parameetreid ning selle abil vaadatakse, kuidas mingi parameetri väärtuse muutmine mõjutab analüüsi lõpptulemust. Kui lõpptulemus muutub märkimisväärselt, siis sel juhul on muudetav parameeter analüüsis tundlik ning lõpptulemuste tõlgendamise peab olema ettevaatlik. Tundlikkuse analüüsi kasutamine aitab kontrollida sisendandmete paikapidavust ning kokkuvõttes tõsta analüüsi usaldusväärsust. Tervisetehnoloogiate hindamistes reeglina nõutakse tundlikkuse analüüsi teostamist. (Jain et al., 2011)

Tundlikkuse analüüsi tuleks kasutada järgmistel juhtudel (Agro et al., 1997: 76):

- kui esineb ebakindlust andmetes;
- kui tulemused on üldistatud kujul;
- kui tulemusi on ekstrapoleeritud;
- kui esineb ebakindlust analüüsitavates meetodites.

Tundlikkuse analüüsi tegemisel kasutatakse kas üheparameetrilist või mitmeparameetrilist analüüsi:

- **Üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis** (*one way sensitivity analysis*) muudetakse ainult ühte parameetrit korraga ning see on üks lihtsamaid tundlikkuse analüüsi variante. Analüüsis varieeritakse mudeli ühe parameetri väärtust mingis ulatuses ning vaadatakse, kuidas see mõjutab analüüsi lõpptulemust. Näiteks, kui muuta interventsiooni efektiivsust 10% võrra, siis kulutõhususe määr muutub umbes 20% võrra. Selleks, et selgitada välja, milline parameeter mõjutab lõpptulemust kõige rohkem, tuleb mudeli kõiki parameetrid ükshaaval läbi varieerida. (Agro et al., 1997: 78)
- **Mitmeparameetrilises tundlikkuse analüüsis** (*multiway sensitivity analysis*) varieeritakse korraga mitme parameetri väärtust nägemaks, kuidas see lõpptulemust mõjutab. Mitme parameetri väärtuse varieerimine ja nende omavaheliste seoste mõju jälgimist lõpptulemusse muudab antud analüüsi tulemuste tõlgendamise keeruliseks. Sellele analüüsile eelistatakse ekstreemsete stsenaariumite analüüsi, mille korral muudetakse parameetrite väärtusi kõige halvema ja kõige parema väärtuse suunas. (Agro et al., 1997: 78)

Majanduslike hindamiste tegemisel tervishoius tuleb arvesse võtta tulevikuperspektiivi ning selleks kasutatakse diskonteerimist. Diskonteerimine on tuleviku tulemi ja/või kulu arvestamine praeguses ehk nüüdisväärtuses. Diskonteerimise eelduseks on teadmine, et olemasolev raha või tervises seisund on praegu palju väärtuslikum kui kunagi tulevikus. (Juus et al., 2014) Diskonteerimine aitab võrrelda praegu tehtavaid kulusid ning tulevikus avalduvaid tulusid justkui avalduksid need samal ajal (Juus et al., 2014; Shiell et al., 2002: 86). Diskonteerimismäär näitab, mitme protsendi võrra on tuleviku kulud ja tulud vähem väärt kui praegusel hetkel.

Rahvusvaheliselt kasutatakse enamasti diskonteerimismäära 3%, Eestis on väljakujunenud 5% diskonteerimismäär. (Juus et al., 2014)

Krisotiniib on farmakogeneetikal põhinev ravim, mis tähendab, et selle arendamisel on lähtutud inimese geneetilisest varieeruvusest. Farmakogeneetika on uurimisvaldkond, mis uurib inimese geneetilise varieeruvuse ja ravimi mõju vahelist seost. Farmakogeneetika eesmärgiks on tagada ravimi ohutus (ohtlike kõrvalmõjude tekke võimaluse vähendamine), suurendada ravimi efektiivsust ning veenduda selles, et iga patsient saaks talle kasulikku ravimit (Weinshilboum ja Wang., 2004: 739) Farmakogeneetika majanduslikul hindamisel võetakse arvesse järgmisi aspekte:

Molekulaarse testi hind

Molekulaartestide hinnal on oluline osa selles, kas ravimi kasutuselevõtmine, millega kaasneb molekulaarne testimine, on majanduslikult efektiivne või mitte. Kallite testide korral muutub ravim pigem mitte kulutõhusaks. Samas on molekulaarsete testide hinnad aastatega hakanud üha odavamaks muutuma, mille taga on geeniteaduste kiire areng, mis võimaldab luua uusi tooteid kulutõhusamal viisil. Näiteks kui esimese inimese kogu geneetiline informatsioon tehti kümmekond aastat tagasi kindlaks miljardite dollarite eest, siis nüüd on see võimalik mõne saja kuni tuhande dollariga (Wu ja Fuhlbrigge, 2008:272). Võib eeldada, et ajaga muutuvad testide hinnad veelgi odavamaks. Lisaks testi hinnale loetakse testimise kulude hulka veel ka proovide hankimise ja töötlemisega ning tulemuste tõlgendamisega seotud kulusid (geneetilise nõustaja või arsti tööaeg). (Chan ja Ginsburg., 2011: 221)

Ravimi hind

Vähiravimid on tihtipeale väga kallid, mis muudab nad enamasti mitte kulutõhusaks. Aastast 2000 kuni tänaseni on vähiravimite hinnad USAs tõusnud 5-10 korda ning peamiseks põhjuseks kõrgele hinnale on ravimi väljaarendamise ajaliselt pikk ning ressursside poole pealt kulukas protsess. Kuni aastani 2000 oli vähiravimi keskmine aastane kulu vähem kui 10 000 dollarit, aastaks 2005 kasvas see 30 000-50 000 dollarini ning aastal 2012 küündib ravi aastane kogumaksumus juba 120 000 dollarini. (Kantarjian et al., 2014) Kallis ravim võib osutuda kulutõhusaks järgmistel juhtudel (Wu ja Fuhlbrigge, 2008:272):

- kui ravimi sobilikkuse kindlaks tegemiseks kasutatav molekulaarne test on väga täpne;
- kui ravim on väga efektiivne;
- kui alternatiivseid ravivõimalusi on vähe.

Molekulaarse testi tulemuslikkus

Testi tulemuslikkuse näitajate põhjal saab hinnata testi usaldusväärsust. Molekulaarsete testide tulemuslikkust iseloomustab testi tundlikkus ja spetsiifilisus. Tundlikkuse väärtus näitab kui täpselt suudab test tuvastada positiivset proovi ehk haigusega inimest. Testi spetsiifilisuse väärtus näitab, kui täpselt suudab test tuvastada negatiivset proovi ehk tervet inimest. Tundlikkuse ja spetsiifilisuse väärtused jäävad vahemikku 0-100%, 100% väärtus tähendab väga täpset testi. (Parikh et al., 2008) Kui testil on madal tundlikkus tuvastamiseks kas mingi konkreetne ravim sobib patsiendile või mitte, siis ei leita üles õigeid patsiente ning sel juhul ei ole testi kasutamine majanduslikult kasulik. Testi kõrge spetsiifilisus on samuti väga oluline. Näiteks MVRKV ravis kasutatakse ravimi toimeaine erlotiniibi sobilikkuse tuvastamiseks testi tundlikkusega 32% ja spetsiifilisusega 87%. Antud ravim maksis 2008. aastal 40 000 dollarit aastas ning sellega kaasnevad tõsised kõrvalmõjud. Kuigi testi tundlikkus on madal, kasutatakse antud ravimit siiski patsientide ravis, kuna esiteks on ravim näidanud kliiniliste uuringute põhjal häid ravi tulemusi ja teiseks tulenevalt testi kõrgest tundlikkuse väärtusest suudetakse ravimit vajavaid patsiendid suure täpsusega tuvastada. (Wu ja Fuhlbrigge, 2008:272)

Testi tulemuslikkuse näitajatest sõltub ka testi hind. Kallimal testil on tavaliselt kõrgemad tulemuslikkuse näitajad ning test suudab anda täpsemaid ja usaldusväärsemaid tulemusi. Seega mõnikord on kasulikum valida kallim ja täpsem test kui odavam ja madalamate näitajatega test, kuna viimasel juhul võib tekkida vajadus kordustestide järele, mis kokkuvõttes võivad kallimaks minna kui esimese variandi korral. (Wu ja Fuhlbrigge, 2008:272)

Haiguskoormus

Haiguskoormust defineeritakse kui surmade tõttu kaotatud eluaastate ja haigestumuse tõttu kaotatud täie tervise juures elatud eluaastate summat (Vals, 2005). Molekulaarse testi rakendamise vajalikkus sõltub testitava haiguse sagedusest. Kui haigusel on kõrge esinemissagedus, siis sel juhul on molekulaarse testi kasutamine majanduslikult kasulik. Näiteks 2008. aastal prognoositi USAs 184 000 uut rinnavähi juhtumit, kellest 18-20% on vähk seotud

HER2 geeni mutatsiooniga. Antud juhul tulenevalt mutatsiooniga seotud vähi suurest esinemissagedusest on molekulaarne testimine majanduslikust perspektiivist kasulik. (Wu ja Fuhlbrigge, 2008:272)

Majanduslikus hindamises usaldusväärsete tulemuste saavutamise eelduseks on täpsete ja põhjalike algandmete olemasolu. Puudulike sisendandmete kasutamisel mudelis võib viia tulemusteni ning järeldusteni, mis ei peegelda reaalselt olukorda. Kasutusele võidakse võtta tervisetehnoloogia, mis ei ole majanduslikust aspektist kõige kasulikum variant. (Payne ja Shabaruddin, 2010)

Ravimite ja üldiselt farmakogeneetika majanduslikes hindamises on vajalikeks sisendandmeteks kliinilistest uuringutest saadavad tulemused. Takistuseks on aga uuringutest vajalike andmete kättesaadavus ning nende kvaliteet, mis muudab sageli majanduslike hindamiste läbiviimise keeruliseks. Probleemina nähakse ka piisavalt põhjalike tulemustega farmakogeneetiliste kliiniliste uuringute vähesust. Usaldusväärsete ning statistiliselt oluliste tulemuste saamiseks kliinilistes uuringutes on vajalik, et uuritav patseintide grupp oleks arvuliselt piisavalt suur, kuid reaalsuses on piisava arvu inimeste leidmine keeruline. Üheks võimalikuks lahenduseks on välja pakutud teha suuremaid uuringuid rahvusvahelisel tasemel, mis võimaldaks kaasata uuringusse rohkem inimesi. Esilekerkivaks takistuseks on aga selliste uuringute läbiviimise kulukus (Shabaruddin et al., 2015:118)

Lisaks esineb farmakogeneetika majanduslikes hindamistes veel teisigi kitsaskohti, millega mitteamvestamine vähendab analüüside usaldusväärsust (Shabaruddin et al., 2015:118):

- Tervisetehnoloogia analüüsimisel ei võeta arvesse kõiki reaalselt tervisetehnoloogia kasutamisega tekkivaid kulusid;
- Kõrvalmõjudega seotud aspektide arvestamisel ei ole ühest kokkulepet. Parameetrite valik sõltub tihti analüütikust. Kõrvalmõjude arvestamisel peaks arvestama järgmiste parameetritega: kõrvalmõju esinemissagedus, kliiniline mõju patsiendile, muutused tervislikus seisundis, ressursside kasutus, kõrvalmõjude tekkimisega kaasnevad lisakulud. Vältimaks lahknevuste teket majanduslikus hindamises ning analüüsi nõrkust, on vajalik koostada kriteeriumid ühtsete parameetrite kasutamiseks;

- Sarnastel testidel on suured erinevused hindades;
- Erinevalt ravimitest puuduvad molekulaartestidel riiklikud hinnakirjad.

Tänapäeva meditsiin areneb suure kiirusega ning sellest tulenevalt arendatakse pidevalt välja uusi tooteid/teenuseid/võimalusi, mille eesmärk on tuua kasu inimeste tervisele. Võimaluste rohkuse tõttu tuleb riigi seisukohast teha valikuid, milliseid tervisetehnoloogiaid riiklikul tasemel kasutusele võtta. Tervisetehnoloogiaid hinnatakse mitmete analüüsimeetoditega, millest kõik lähtuvad kulu aspektist, kuid tulemeid väljendavad erinevalt. Kõige rohkem kasutatavam meetod on kulutõhususe analüüs, mille eeliseks on lihtsasti mõistetavus. Ka farmakogeneetikas on antud meetod kõige laialdasemalt kasutusel. Majanduslikus hindamises kasutatakse haigusprotsesside modelleerimiseks kahte meetodit: Markovi mudel ja otsustuspuid meetod. Neist esimest kasutatakse keerulisemate ja pikema ajaperioodiga haigusprotsesside analüüsimiseks, teist aga lihtsamate ja lühemate haigusprotsesside modelleerimiseks. Majandusliku hindamise oluliseks osaks on saadud tulemuste usaldusväärsuse ning paikapidavuse kontroll, mida tehakse tundlikkuse analüüsiga. Antud analüüsis varieeritakse mudeli sisendandmeid saamaks teada, kuidas väärtuste varieerimine mõjutab lõpptulemust.

1.3. Krisotiniibi majandusliku hindamise tööde näited rahvusvahelise kirjanduse põhjal

Farmakogeneetika alaseid majandusliku hindamise töid on tehtud laialdaselt. Onkoloogia valdkonnas on kõige rohkem uuritud rinna- ja soolevähi ravimite kulutõhusust, mõnevõrra vähem kopsuvähi ravimeid. (Wong et al., 2010) Alljärgnevas peatükis antakse ülevaade krisotiniibi majandusliku hindamise töödest, mille hulgas on nii riiklikul tasemel tehtud raportid kui ka teadusartikleid. Tööde otsimiseks kasutati interneti otsingumootorit, kuhu sisestati järgmised märksõnad: „*crizotinib cost-effectiveness*”, „*crizotinib economic evaluation*”, *cost of crizotinib*”. Kokkuvõtlik ülevaade raportite põhisisust ja järeldustest on välja toodud tabelis 3.

Šotimaa raport 2013

Antud raportis käsitletakse ravimifirma poolt sisseantud taotlust krisotiniibi majandusliku hindamise kohta Šotimaa tervishoiusüsteemis ning riigi vastava komisjoni hinnangut taotlusele.

Raportis (Šotimaa Meditsiini konsortsiumi...2013) võrreldi ALK-positiivsuse korral näidustatud krisotiniibi ravi ja majanduslikku efektiivsust kahe praegu kasutusel oleva ravimeetodiga: standardravi (kemoteraapia) ja parim toetav ravi. Kemoteraapias kasutatakse valdavalt kahte ravimit - pemetrekseedi ja dotsetakseeli. Neist kahest võrreldi antud töös krisotiniibi dotsetakseeliga, kuna viimast kasutatakse kliinilises rakenduses sagedamini. Erinevate ravi alternatiivide kliinilised andmed võeti põhiliselt kliinilisest uuringust 1007.

Majandusliku hindamise meetoditest kasutati kulu-kasulikkuse analüüsi ning mudeliks oli traditsiooniline Markovi mudel, milles kujutatakse kolme tervises seisundi üleminekut: haigus enne progresseerumist, haigus peale progresseerumist ning surm. Kuludena arvestati: ravimi hind, ravimi administreerimiskulud, geenitesti hind ALK-positiivsuse tuvastamiseks (kasutati FISH testi), leevendusravi enne ja pärast haiguse progresseerumist. Elukvaliteedi hindamiseks kasutati EQ-5D küsimustikuga saadud andmeid. Mudeli ajahorisondiks määrati 15 aastat.

Tabel 3. Ülevaatlik tabel varasematest krisotiniibi kulutõhususe analüüsides rahvusvahelise kirjanduse põhjal.

Artikkel/raport	Riik	Analüüsimetod	Töö põhipunktid	Peamised järeldused
Šotimaa raport 2013	Šotimaa	Kulu-kasulikkus	Krisotiniib vs standardravi (kemoteraapia, ravimiks dotsetakseel) Krisotiniib vs parim toetav ravi	Kuigi ravikulu ühe QALY kohta on kõrge, on antud ravimi kasutamine õigustatud, kuna kliiniliste uuringutega on näidatud ravimi positiivset toimet
Kanada raport 2013	Kanada	Kulutõhusus ja kulu-kasulikkus	Krisotiniib vs standardravi (kemoteraapia). Krisotiniibi efektiivsuse hindamine nii esmase kui ka teisese ravina	Ravimi kasutamine ei ole kulutõhus
Inglismaa raport 2013	Inglismaa	Kulutõhusus	Krisotiniib vs kemoteraapia (dotsetakseel) Krisotiniib vs parim toetav ravi	Ei ole kulutõhus, kuid võiks siiski kaaluda kemoteraapia asemel kasutamiseks
Atherly ja Camidge, 2012	USA	Kulutõhusus	Võrreldi krisotiniibi kulutõhusust erinevate geenitestidega testimisel. Võrreldi krisotiniibi kulutõhusust olukorras, kus erinevate patsientide ALK-positiivsuse esinemistõenäosused on teada	Suunatuma testimise korral oleks majanduslik kasu suurem võrreldes sellega, kui testida kõiki mitteväikerakulise kopsuvähiga patsiente. Majanduslikult oleks kasulikum kasutada odavamalt ja madalama efektiivsusega testi kui kallimat ja kõrgema efektiivsusega. Krisotiniibi kasutamine oleks kulutõhus ravimi madalama hinna juures
Djalalov et al., 2014	Kanada	Kulu-kasulikkus	Hinnati geenitestimise kulutõhusust kõikide MVRKV patsientide testimise korral. Krisotiniibi kulutõhusus esimese rea ravina vs standardravi	Krisotiniibi kasutamine ei ole kulutõhus. Kõikide MVRKV patsientide testimine ei ole kulutõhus.
Kelly et al., 2014	USA	Kulutõhusus	Andsid hinnangu Atherly ja Camidge, 2012 tööle.	ALK-positiivsete madal esinemissagedus MVRKV patsientide hulgas ning ravimi kõrge hind muudab krisotiniibi mitte kulutõhusaks. Kulutõhususe saavutamiseks peab ravimi hind olema alla 2300 dollari.
Graham et al., 2013	Kanada	Kulutõhusus	Krisotiniib teise rea ravina vs kemoteraapia ravimid	Ei ole kulutõhus.
Montero et al., 2013	USA	Kulutõhusus	Krisotiniib teise rea ravina vs kemoteraapia ravimid	Ei ole kulutõhus. Kulutõhusaks muutuks siis, kui algsest 9300 dollarist langetada hinda 3500 dollarini

Allikas: vt tabelis lahtrit “Artikkel/raport”.

Tundlikkuse analüüsina kasutati deterministlikku analüüsi, mille tulemusena leiti, et kõige rohkem mõjutab kulu-kasulikkuse analüüsi lõpptulemusi üldine elulemus. Teiste tegurite

väärtuste varieerimine nagu näiteks ALK-positiivsuse esinemissagedus ja testimisega seotud kulud ning ajahorisondi muutmine 10-20 aastat ei mõjutanud lõpptulemust.

Taotlust hindava komisjoni hinnangu põhjal osutus analüüsi peamiseks puudujäägiks asjaolu, et ei oldud selgelt eristatud krisotiniibi ja kemoteraapia kulusid parima toetava ravi omadest. Sellest tulenevalt võis hindamise lõpptulemus kujuneda teistsuguseks ning järeldusi tehti vales suunas.

Kokkuvõttes jõudis komisjon seisukohale, et kuigi krisotiniibi ravikulu ühe QALY kohta on kõrge, on siiski antud ravimi kasutamine õigustatud, kuna kliiniliste uuringutega on näidatud ravimi positiivset toimet.

Kanada raport 2013

Antud raport (pan – Canadian....2013) koostati Kanada Tervishoiu ministeeriumi poolt hindamaks krisotiniibi kliinilist ja majanduslikku efektiivsust. Majandusliku hindamise meetoditena kasutati kulutõhususe ja kulu-kasulikkuse analüüsi. Krisotiniibi võrreldi standardravi ehk kemoteraapiaga ning efektiivsust hinnati nii krisotiniibi kasutamisel esmase kui ka teisese ravina.

Mudelisse võeti sisse järgmised kulud: ravimi soetamise kulud, ravimi administreerimise ning monitoorimise kulud, kõrvalmõjude raviga seotud kulud, haiguse progressiooniga seotud kulud ning leevendusravi kulud.

Krisotiniibi esmase ravina kasutamise efektiivsuse hindamiseks kasutati andmeid kliinilisest uuringust 1001. Peamiste kliiniliste näitajatenä võeti arvesse progressiooni vaba elulemust ning üldist elulemust. Tervise kasulikkuse väärtused (*health utility values*) võeti kirjandusest. Teisese ravina hindamisel kasutati kliinilise uuringu 1007 andmeid ning näitajatenä vaadati sarnaselt esmase ravina nii progressiooni vaba elulemust kui ka üldist elulemust. Kasulikkuse väärtused võeti kliinilisest uuringust 1007 (raportis ei olnud avalikustatud).

Tundlikkuse analüüsil leiti, et mõlema raviskeemi korral on analüüsi tulemite (QALY, eluaastad) peamiseks mõjutajateks haiguse progressiooni järgne suremuse tõenäosus ning ajahorisont.

Üheks analüüsi nõrgaks kohaks kujunes modelleeritava haiguse ajahorisondi määratlemine. Analüüsi hindaja leidis, et analüüsi teostaja poolt võetud 5-6 aasta pikkune ajahorisont on liiga pikk IV staadiumis oleva kopsuvähi patsiendi kulude ja tulemite arvestamiseks. Komisjoni arvates oleks 3-4 aasta pikkune ajahorisont sobilikum katmaks ära kõik vajalikud kulud ning tulud.

Lisaks tekitasid komisjonil küsimusi taotleja poolt kasutatavad tervise kasulikkuse väärtused. Nimelt kasutas taotleja analüüsis kliinilise uuringu 1007 väärtusi, mis erinesid märkimisväärselt kirjandusest leitud väärtustest (keskmine 0.673) ning sel teel muutus krisotiniibi kulutõhusamaks. Komisjon oli kliinilisest uuringust pärinevate tervise kasulikkuse väärtuste suhtes skeptiline, kuna leidis, et sellises staadiumis patsientide tervislikku seisundit ei saa nii kõrgelt hinnata ning jõudis seisukohani, et kirjandusest pärinevad väärtused on usaldusväärsemad. Kokkuvõttes jõuti järeldusele, et krisotiniibi kasutamine ei ole kulutõhus.

Inglismaa raport 2013

Antud raport (National Institute for...2013) käsitleb krisotiniibi majanduslikku hindamist Inglismaa kontekstis. Sarnaselt kahe eelneva ülevaatega võrreldi ka selles analüüsis krisotiniibi kemoterapias kasutatava ravimiga dotsetakseeli ning parima toetava raviga. Kliinilisi andmeid kasutati peamiselt uuringust 1007.

Tervisetehnoloogiate modelleerimiseks kasutati Markovi mudelit ja meetodina kasutati kulutõhususe analüüsi. Mudelis kasutati järgmisi kulusid: ravimi ostu kulu, administreerimiskulusid arvestati ainult dotsetakseeli puhul, ravi monitoorimiskulud (arvestati kompuutertomograafi maksumust nii progressiooni vaba haiguse kui ka progresseerunud haiguse korral), kõrvalmõjude ravikulud (arvestati ainult dotsetakseeli puhul tekkivat neutropeeniat), geenitestimisega seotud kulud, parima toetava raviga seotud kulud. Tervise kasulikkuse väärtused võeti kliinilisest uuringust 1007 (väärtused ei ole avalikustatud). Kuna parima toetava ravi väärtusi ei olnud kliinilise uuringu andmetes, siis tehti eeldus, et väärtused on samasugused nagu kemoterapial.

Geenitestimise kuludena arvestati kahe testi kulud. Esmasena kasutati geenitesti IHC ning seejärel kinnitava testina FISH testi. Kulutõhususe analüüsis võeti arvesse asjaolu, et mitteväikerakulise kopsuvähi (MVRKV) patsientidest on 5% neid, kellel on ALK-positiivsus.

Tulemuste usaldusväärsuses veendumiseks teostati ühesuunaline deterministlik ning tõenäoslikkuse tundlikkuse analüüs. Analüüsis varieeriti järgmisi parameetreid: üldine elulemus, tervise kasulikkuse väärtused, kemoteraapia administreerimiskulud ning geenitestimise kulud 20% ulatuses alla ja üles. Analüüsi tulemusena leiti, et lõpptulemus on kõige tundlikum üldise elulemuse näitajate varieerimise suhtes muutes ICERi väärtust suuremaks. Lisaks mõjutas lõpptulemust ka kasulikkuse väärtuste varieerimine.

Taotlust hindav komisjon tõi analüüsi peamise nõrga kohana välja kliinilise uuringu 1007 elulemuse väärtustele tuginemist. Komisjon leidis, et antud uuringu elulemuse väärtused ei ole usaldusväärsed, kuna uuringu käigus toimus patsientide liikumine ühest ravigrupist teise. Nimelt kemoteraapia patsiendid läksid üle krisotiniibi ravile pärast seda, kui kemoteraapia enam ei toiminud. Samuti leiti, et krisotiniibi ja parima toetava ravi kulud ei ole piisavalt selgesti üksteisest eristatud.

Kokkuvõttes jõudis komisjon järeldusele, et kuigi krisotiniibi kasutamine on kallis ning kulutõhususe analüüsil ületas ICERi väärtus kulutõhususe piirmäära 100 000 naela, võiks ravimit siiski arvesse võtta kasutamaks kemoteraapia asemel.

Atherly ja Camidge, 2012

Atherly ja Camidge (Atherly ja Camidge, 2012: 1101) lähenesid krisotiniibi kulutõhususe hindamisele mõnevõrra teisest küljest kui eelpool välja toodud ülevaated. Nende eesmärk oli võrrelda, milliseks kujuneb krisotiniibi kulutõhusus kui testida patsiente kolme erineva geenitestiga: FISH, IHC ja RT-PCR. Kõik need kolm geenitesti erinevad üksteisest kontseptsioonilt, efektiivsuse näitajate ja hinna poolest (vt tabel 4). Efektiivsuse all mõeldakse antud juhul, kui täpselt suudab test õige tulemuse anda ehk kui täpselt suudetakse ALK-positiivsuse olemasolu proovist kindlaks teha.

Kolmest testist kõige efektiivsem (100%) on FISH, kuid samas on ta hinnalt (numbrid 2012. a. seisuga) ka kõige kallim (\$1400). Hinnalt (\$875) teisel kohal on RT-PCR test. Antud testi efektiivsus (70%) on tunduvalt madalam võrreldes FISH testiga, mis tähendab, et 30% juhtudest võib test ALK-positiivsusega proovid tuvastamata jätta. Kõige odavamaks testiks on IHC test, mille hind on \$600, kuid samas on ta efektiivsem (80%) kui RT-PCR.

Tabel 4. Ülevaade ALK-positiivsuse tuvastamiseks kasutatavatest molekulaartestidest/molekulaarmetoditest, efektiivsusest ning hindadest.

Geenitest/meetod	Efektiivsus (%)	Hind (dollar)
FISH	100%	1400
RT-PCR	70%	875
IHC	80%	600

Allikas: (Atherly ja Camidge, 2012: 1101).

Teise aspektina uuriti, milliseks kujuneb ravimi kulutõhusus siis, kui suunata testimine sellisele patsiendi grupele, mille puhul on varasemalt juba teada, et otsitava geneetilise kõrvalekalde esinemistõenäosus on seal suurem. Meditsiini tavapraktikas aga tehakse praegu nii, et testitakse kõiki patsiente, kellel vastav haigus on olemas ning millega kaasnevad suuremad kulud. Töö autorid jagasid mitteväikerakulise kopsuvähi patsiendid nelja gruppi. Gruppidesse jaotamisel lähtuti patsiendi vähi alamtüübist, mis tehti kindlaks histoloogia põhjal. Erinevates alamtüüpides esineva ALK-positiivsuse esinemistõenäosused võeti kirjandusest ning võrdlemisel leiti, et tõenäosused on erinevad. Autorid eeldasid, et kui suunata geenitestimine suurema esinemistõenäosusega patsientide suunas, siis peaks ravi krisotiniibiga olema kulutõhus.

Töö ühe miinusena toodi välja asjaolu, et autorid kasutasid ainult ühe geenitestide pakkuja hindasid võtmata arvesse hindade varieeruvust teistes kohtades. Antud nõrk koht muudab keeruliseks analüüsi tulemuste ülekandmist teistesse keskkondadesse.

Töö tulemuste põhjal järeldati, et kui geneetiline testimine oleks suunatum ehk lähtudes ALK-positiivsuse esinemistõenäosustest, siis oleks krisotiniibi kasutamine majanduslikult kasulikum võrreldes kõikide patsientide testimisega. Lisaks pakuti välja, et kasulikum oleks kasutada madalama efektiivsusega odavamat testi kui kallimat ja kõrgema efektiivsusega. Krisotiniibi kasutamine oleks kulutõhus sel juhul, kui ravim hind oleks olemasolevast madalam.

Djalalov et al., 2014

Djalalov ja kolleegid (Djalalov et al., 2014:1013-1018) hindasid kõikide MVRKV patsientide geenitestimise kulutõhus ning samuti võrreldi ALK-positiivsete ravi krisotiniibiga (esmase rea ravina) standardraviga Kanada kontekstis.

Standardravi kujutas endast tavapärasest platinapreparaat ravi: tsisplatiin ja gemtsitabiin esimese, pemetrekseed teise ja erlotiniib kolmanda rea ravina. ALK-positiivsus tehti kindlaks IHC testiga ning positiivne tulemus kinnitati FISH testiga. FISH testi tundlikkus ja spetsiifilisuse näitajaks oli 100%, IHC tundlikkus ja spetsiifilisus vastavalt 95% ja 100%.

Majandusliku hindamise meetodina kasutati kulu-kasulikkuse analüüsi. Kulud ja tulemid diskonteeriti 5%. Ajahorisont oli eluaegne periood. Kuludena arvestati: kordusbiopsia tegemine, ravimi hind, administreerimiskulud, kõrvalmõjudega seotud kulud. Hinnad kohandati 2012 aasta Kanada dollari kursiga.

Tundlikkuse analüüsis kasutati nii ühesuunalist kui ka mõlemasuunalist analüüsi. Esimese puhul varieeriti kõiki parameetreid, teise puhul varieeriti ainult mõndasid. Tõenäosusi varieeriti 20%, kasulikkuse väärtusi 30%. Ühesuunalise analüüsi tulemusena selgus, et lõpptulemust ehk ICERi väärtust mõjutasid kasulikkuse väärtused ja krisotiniibi hind. Geenitestide hindade suhtes ei olnud lõpptulemus tundlik. ICERi väärtus oli lisaks vähesel määral tundlik ka madala ALK-positiivsete esinemissageduse suhtes.

Analüüsi lõpptulemuste põhjal leidsid autorid, et krisotiniibi kõrgest hinnast tingituna ja ALK-positiivsete patsientide madala esinemisesageduse (3-7%) tõttu ei ole ravimi kasutamine Kanada tingimustes kulutõhus. Lisaks ei ole majanduslikult kasulik kõikide MVRKV patsientide testimine. Autorid pakkusid kulutõhususe saavutamiseks välja krisotiniibi hinna märgatavat langetamist. Testimise efektiivsemaks muutmiseks oleks vaja suunatumat testimist. Tuleks kindlate kliiniliste parameetrite (vanus, rass, sugu, vähitüüp ja histoloogia, suitsetamine) alusel välja selekteerida patsiendid, kelle on suurem tõenäosus otsitava geneetilise kõrvalekalde esinemiseks. Erinevate uurimuste põhjal on avastatud, et mõned geeni mutatsioonid on üksteist välistavad, mis samuti võimaldaks täpsemat testimist.

Töö autorid tõid välja ka mõned olulised puudused antud analüüsi juures. Üheks puuduseks oli see, et võrdlus tehti kahe erineva kliinilise uuringu põhjal. Esimeses olid noored patsiendid, kellel oli hea üldseisund (*performance status*), ning teises uuringus olid vanemad patsiendid, kellel oli halvem üldseisund. Uurijad kasutasid kasulikkuse väärtusi uurimusest, mille tulemused ei olnud veel lõpuni valideeritud. Tulemuste võrdlemine teiste piirkondadega on raskendatud, kuna mudelisse võeti arvesse Kanada linna Ontario tingimused, kus on näiteks madalamad administreerimise ja ravimi kulud.

Kelly et al., 2014

Eelpool käsitletud töid on kommenteerid teised samat valdkonda uurivad spetsialistid. Näiteks Kelly ja kolleegid, 2014 avaldasid arvamust (Atherly ja Camidge, 2012) tehtud tööle. Nad leidsid, et isegi kui ALK-positiivsete esinemissagedus populatsioonis on rohkem kui 50% ja lähtudes \$9600/kuus oleva ravimi hinnast, oleks ravimi kasutamine ikkagi liiga kulukas ületades ICERi \$100 000/QALY piiri. Pakuti välja, et 1% ALK-positiivsete esinemissageduse korral oleks vaja kulutõhususe piirmäära tingimuse täitmiseks langetada ravimi hinda alla \$2300. Aktsepteeritav kulutõhususe piirmäär peaks jääma vahemikku \$150 000 – \$200 000/QALY kohta.

Kelly ja kolleegide on seisukohal, et ravimid ei tohiks nii kõrget hinda maksta. Nad pakkusid välja, et ravimi hinna kujundamisel võiks lähtuda sellest, kui palju mingi ravim patsiendi eluiga pikendab. Näiteks ravimid, mis pikendavad rohkem kui kuus kuud, võiksid maksta 50 000 – 60 000 dollarit aastas. Ravimid, mis annavad väiksemat efekti ja mille kasu on vähem kui kaks kuud, võiksid maksta 30 000 dollarit aastas. Vahepealsete tulemustega ravimite hinnad peaksid jääma nende kahe numbri vahele. Pakuti välja ka, et igal riigil peaksid olema väljakujunenud nende riigi tingimustele vastavad kulutõhususe piirmäärad. Autorid leidsid, et selleks, et kujundada ravimile selline hind, millega oleksid rahul nii ravimifirmad kui ka ravimite tarbijad, oleks vaja pöörata rohkem tähelepanu erinevate riigi huvigruppide (valitsus, meditsiinieksperdid, ravikindlustus, ravimifirmad, patsiendid) koostööle ja läbirääkimisvõimalustele. Pakuti välja ka, et tuleks leida sellised skriinimise testid, mis võimaldaks otsitavate geenide kõrvalkalletega patsiente vähesemate kuludega detekteerida ja seeläbi vähendada geenitestimise suurt rolli kulutõhususe mõjutamises.

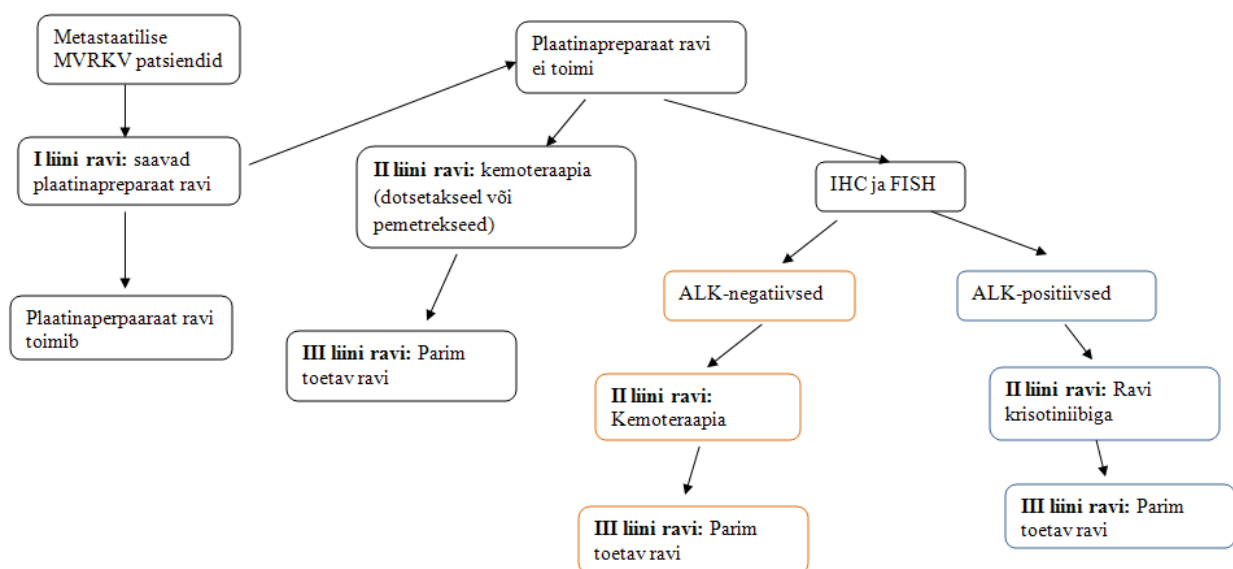
Lisaks eelpool käsitletud töödele leiti veel kaks krisotiniibi kulutõhususe tööd. Kuna täispikkuses artiklitele ei olnud võimalik ligi pääseda, siis pidi nende tööde läbitöötamisel piirduma vaid abstraktidega. Graham ja kolleegid (Graham et al., 2013) võrdlesid krisotiniibi ravi (teise rea ravina) kulutõhusust teiste kemoteraapia ravimitega Kanada tervishoiusüsteemi perspektiivist. Töös kasutati Markovi mudelit, ajahorisondiks oli eluaegne periood. Analüüsis kasutatavad suremuse määrad ning kulud saadi avalikest andmebaasidest ning kirjandusest. Kokkuvõttes leiti, et kui lähtuda traditsioonilisest kulutõhususe piirmäärast, siis ei ole krisotiniibi kasutamine kulutõhus. Teises töös (Montero et al., 2013) tehti krisotiniibi kulutõhususe analüüs USA tingimustes. Lõpptulemusena leiti, et krisotiniibi kasutamine ei ole kulutõhus. Töö autorid arvutasid välja, mis hinna juures oleks krisotiniibi kasutamine kulutõhus. Leiti, et kui langetada ravimi hinda algsest 9300 dollarist 3500 dollarini, siis sel juhul oleks krisotiniibi kasutamine majanduslikult efektiivne.

Käesolevas peatükis anti ülevaade teadaolevalt kõikidest krisotiniibi majandusliku hindamist (krisotiniib vs kemoteraapia II liini ravina metastaatilise MVRKV patsientidel) käsitlevatest töödest. Peatükis tehti ülevaade krisotiniibi majandusliku hindamise töödest USA, Kanada, Inglismaa ja Šotimaa kontekstis. Lisaks toodi välja ka teiste autorite kommentaarid ning arvamused antud töödele.

Suuremal osal töödest kasutati majandusliku hindamise meetodina kulutõhususe analüüsi. Haigusprotsessi modelleeriti Markovi mudeli abil. Enamus töid kasutasid samu kulusid, kliinilised andmed võeti kliinilisest uuringust PROFILE 1007. Analüüside ülesehituse levinumaks nõrgaks kohaks oli PROFILE 1007 üldise elulemuse väärtuste kasutamine. Kuna antud kliinilises uuringus toimusid patsientide üleminekud ühelt raviskeemilt teisele (kemoteraapia patsiendid läksid üle krisotiniibiga ravile), ei ole seega korrektne kahe erineva raviskeemi üldise elulemuse näitajaid eristatavuse puudumise tõttu kasutada. Teiseks esile kerkinud nõrgaks kohaks oli mitte vastavate tervise kasulikkuse skooride kasutamine. Nimelt kasutati ravimifirma kasulikkuse skoori, mis olid kõrgemad kirjanduses olevatest, muutes sellega analüüsi lõpptulemust krisotiniibi soodustavamaks. Kokkuvõttes oli enamus tööde lõppjärelduseks, et krisotiniibi kasutamine vastava riigi kontekstis ei ole kulutõhus.

2. KRISOTINIIBI KULUTÕHUSUSE ANALÜÜS EESTI TERVISHOIUSÜSTEEMIS

Metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi ravi näeb ette kolme ravi liini. I liini ravi kujutab endast platinapreparaat ravi (**Joonis 5.** Metastaatilise...). Kui esmane ravi ei mõju, siis liigutakse II liini ravi juurde, milleks on kemoterapia dotsetakseeli või kemoterapiaga. Kui II liini ravi ei toimi, siis liigutakse III liini ravi juurde, milleks on leevendusravi ehk parim toetav ravi. Alternatiiviks II liini ravile on ravi krisotiniibiga.



Joonis 5. Metastaatilise MVRKV lihtsustatud illustratiivne raviskeem, millel on kujutatud standardravi (kemoterapia) ja uue alternatiivi (krisotiniib) ravi etappe.

Allikas: Eesti hematoloogia-onkoloogia kliiniku kopsuvähi ravijuhis (vt **Lisa 1.** Väljavõte Eesti hematoloogia...), joonis koostatud antud töö autori poolt.

Käesoleva magistritöö eesmärk on hinnata metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi (MVRKV) ALK-positiivsete patsientide raviks kasutatava ravimi toimeaine krisotiniibi (*Xalkori*) kulutõhusust teise rea ravina Eesti tervishoiusüsteemis. Krisotiniibi alane temaatika on Eestis

olnud aktuaalne juba mõned aastad. Krisotiniibist on palju räägitud meedias (Eesti Ekspress; Eesti Rahvusringhääling; Eest Rahvusringhääling arhiiv), kus peamiselt on rõhutatud ravimi kasulikku toimet, kuid mille kasutusele võtmist muudab takistavaks ravimi väga kallis hind. Krisotiniibi kulutõhusust Eestis on siimaani uuritud mõnel korral ning seda lihtsustatud analüüsi korras. Analüüsi aluseks on võetud 2013. aastal Eesti Onkoteraapia Ühingu poolt Eesti Haigekassale sisse antud taotlus, millega soovitakse lisada krisotiniib kopsukasvajate kemoterapiakuuri komplekshinda. Tänaseni pole taotlust rahuldatud, kuna analüüsi tulemusena leiti, et ravimi kasutamine ei ole kulutõhus. 2016. aasta sügisel antakse taotlusele uus hinnang.

Antud magistritöö annab põhjaliku analüüsi tulemusena saadud hinnangu krisotiniibi kulutõhususele Eestis. Analüüsi teostamisele on eelnevalt läbi töötatud mitmeid rahvusvahelisi ning Eesti krisotiniibi kulutõhususe töid, mis andsid aluse ehitamiseks üles võimalikult korrektne ning täpne reaalsel olukorda hindava analüüsi. Antud töö annab kindlasti panuse otsustamiseks küsimuse üle, kas krisotiniibi lisamine Eesti Haigekassa terviseteenuste loetellu on riigi seisukohast kasulik või mitte.

Eestis on krisotiniibi kulutõhusust teise liini ravina hinnatud mitmel korral. 2013. aastal andis Eesti Onkoteraapia Ühing sisse taotluse: „Kopsukasvajate kemoterapiakuur, ravimi krisotiniib (*Xalkori*) lisamine tervishoiuteenuste loetellu“, millele Eesti Haigekassa on 2014. (Kulutõhususe ja ravikindlustuse...2014) ja 2015. (Kulutõhususe ja ravikindlustuse...2015) aastal teostanud lihtsustatud kulutõhususe analüüsi. Mõlemal aastal võrreldi krisotiniibi kulutõhusust kemoterapia raviagendi dotsetakseeliga. Krisotiniibi kasutamise eelduseks oli ALK-positiivsuse tuvastamine molekulaartestidega (IHC ja FISH). Kulutõhususe analüüsi tulemusena leiti täiendkulu tõhususe määr (ICER), mis 2014. aastal oli märgatavalt suurem kui 2015. aastal, vastavalt 109 017 EUR/QALY kohta ja 82 850 EUR/QALY kohta (vt tabel 5). Erinevus võis tekkida erinevast analüüsi ülesehitusest, kasutatavatest sisendandmetest ja parameetrite väärtuste muutusest võrreldes varasema aastaga. Kuigi 2015. aastal oli ICERi väärtus tunduvalt väiksem kui 2014. aastal, jõuti mõlemas analüüsis järelduseni, et krisotiniibi kasutamine olemasoleva hinnataseme juures ei ole kulutõhus.

Tabel 5. Eesti Haigekassa poolt 2014. ja 2015. aastal tehtud krisotiniibi kulutõhususe analüüside võrdlus.

		2014. aasta analüüs	2015. aasta analüüs
ICER (EUR/QALY kohta)		109 017	82 850
Kliinilised andmed		Shaw et al., 2013	Austraalia kulutõhususe raport (PBAC)
Interventsioonide võrdlus		Krisotiniib vs kemoteraapia (dotsetakseel)	Krisotiniib vs kemoteraapia (dotsetakseel)
Prognoositavaid patsiente aastas		6	6
Molekulaartestimise seotud kulud	IHC test	29.37 EUR	30.07 EUR
	Biopsiamaterjali uuring	10.86 EUR	12.13 EUR
	FISH test	232.53 EUR	258.16 EUR
Lõplik järeldus		Ei ole kulutõhus pakutud hinnataseme juures	Ei ole kulutõhus pakutud hinnataseme juures

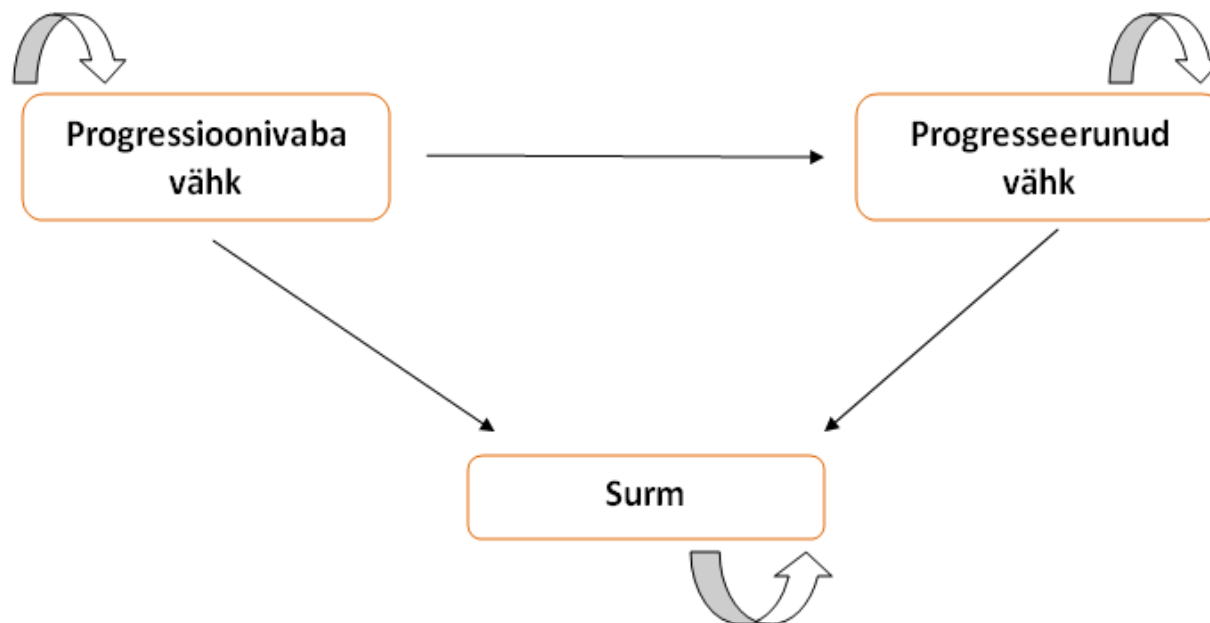
Allikas: (Kulutõhususe ja ravikindlustuse...2014; Kulutõhususe ja ravikindlustuse...2015).
Tabel koostatud antud töö autori poolt.

Analüüside sisu poole pealt võib veel välja tuua erinevuse molekulaartestide hinnas. Näiteks 2015. aastal oli FISH testi hind 26 EUR võrra kallim kui 2014. aastal, IHC testi hind jäi võrreldes eelneva aastaga peaaegu samaks. Teiste analüüsis kasutatavate kuluallikate ning sisendandmete kohta informatsioon puudus olemasolevas kirjanduses. Kliinilised andmed võttis 2014. analüüs Shaw et al., 2013 tööst, 2015. aasta analüüs juhendus aga Austraalia kulutõhususe raportist (PBAC). Mõlemas analüüsis prognoositi kuus krisotiniibi ravi vajavat patsienti aastas ning leiti nende kogu ravikulud (numbreid ei ole avalikustatud).

2.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

Antud töös kasutatakse krisotiniibi majandusliku hindamise meetodina kulutõhususe analüüsi. Kulutõhususe analüüs on enim kasutatavam majandusliku hindamise meetod farmakoökonomikas (Philips et al., 2003: 231). Nii teistes riikides kui ka Eestis varem tehtud krisotiniibi majandusliku hindamise töödes on valdavalt kasutatud kulutõhususe analüüsi. Kulutõhususe analüüsi eelistatakse, kuna see võimaldab näidata, milliseks kujuneb interventsiooniga saavutava tervisetulemi täiendkulu (Medscape).

Haigusprotsessi modelleerimiseks kasutati Markovi mudelit, mis võimaldab terviseseisundeid kujutada lihtsustatud kujul (Liiv et al., 2012 (b)). Metastaatilise MVRKV eristatakse kolme terviseseisundit (Markovi seisundid): progressioonivaba vähk, progresseerunud vähk ja surm (**Joonis 6. Metastaatilise...**). Antud kulutõhususe analüüsis võetakse arvesse ainult seisundis „progressioonivaba vähk” tekkivaid kulusid, kuna see on periood, mille jooksul toimub aktiivne otsene vähivastane ravi ning millega kaasnevad olulised kulud. Kulusid arvestatakse alates ravi algusest kuni ajani, mil ilmnevad tõendid vähi progresseerumise kohta. Seisundis „progresseerunud vähk” kulusid ei teki, kuna ravi lõpetakse kohe pärast seda, kui on avastatud haiguse progresseerumine. Samuti ei teki kulusid seisundis „Surm”. Kuna metastaatilise MVRKV patsientide otseses vähivastase raviperioodi pikkus jääb alla ühe aasta, siis leiti, et ajahorisont üks aasta on piisav katmaks ära olulisi tekkivaid kulusid.



Joonis 6. Metastaatilise MVRKV Markovi kolm tervise seisundit (progressioonivaba vähk, progresseerunud vähk ja surm). Pikad nooled tähistavad võimalikke seisunditevahelisi üleminekuid. Tervise seisundile tagasi osutav nool tähistab, et patsient võib ka järgmise tsükli jooksul jääda samasse seisundisse.

Allikas: joonis koostatud antud töö autori poolt. Koostamisel lähtuti (Sonnenberg ja Beck, 1993: 325) töös olevast joonisest.

Kulude valikul analüüsi võeti arvesse läbitöötatud Eesti ja teiste riikide krisotiniibi kulutõhususe uuringud. Metastaatilise MVRKV raviprotsessi kirjeldamisel lähtuti nii rahvusvahelisest (Peters et al., 2012; Reck et al., 2014) kui ka Eesti hematoloogia-onkoloogia kliiniku kopsuvähi ravijuhisest (Lisa 1. Väljavõte Eesti hematoloogia...) Täpsustavate küsimuste tekkimise korral vesteldi Tartu Ülikooli kliinikumi direktori Peeter Padrikuga. Vestluse käigus küsis antud töö autor eelnevalt ettevalmistatud küsimusi. Antud analüüsis kasutati järgmisi kulusid: molekulaartestide hind ALK-positiivsuse tuvastamiseks, krisotiniibi ja kemoteraapia ravikuuri hind, ravi administreerimise ning monitoorimisega seotud kulud, otsesest vähiravist tingitud kõrvalmõjude ravikulud. Töös kasutatavad hinnad on arvestatud koos käibemaksuga.

Molekulaartestimise kulu

ALK-positiivsete tuvastamiseks vajaliku testimise aastase maksumuse arvutamiseks leiti välistamise abil testitav patsientide grupp. Välistamiseks kasutati kopsuvähi liigitust ning esinemissagedust käsitletavaid teaduslikke artikleid ja eksperdi arvamust. 2011. aastal diagnoositi (vastavalt vestlusele eksperdiga) Eestis 660 kopsuvähi patsienti, kellest 85% (561 patsienti) oli mitteväikerakuline kopsuvähk. Neist 72% (404 patsienti) oli vähk kaugelearenenud faasis. Kirjanduse põhjal on teada, et EML4-ALK mutatsioon (ALK-positiivsus) esineb patsientidel, kellel on mitteväikerakulise kopsuvähi alamtüüp – adenokartsinoom (Atherly ja Camidge, 2012). Adenokartsinoomiga patsiendid moodustavad umbes 36% (144 patsienti) mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientide hulgast. Lisaks on teada, et adenokartsinoomidel, kellel esineb mutatsioon geenis EGFR (kopsuvähiga seotud mutatsioon), ei saa olla EML4-ALK mutatsiooni (Atherly ja Camidge, 2012). EGFR mutatsiooniga adenokartsinoomi patsiendid moodustavad umbes 15% (22 patsienti) kõikidest adenokartsinoomidest. Seega koosneb ALK-positiivsuse suhtes testitav grupp 122st patsiendist, kelle seas vastavalt eksperdi hinnangule on 6 ALK-positiivset.

Testimiseks kasutatakse kahte molekulaartesti: kõigepealt testitakse kogu testitavat gruppi IHC testiga ning seejärel tehakse leidude korral kinnitava testina FISH test. Testide hinnad võeti Eesti Haigekassa 2016. aasta tervisehoiuteenuste loetelust (Eesti Haigekassa terviseteenuste...2016). Vastavalt loetelule oli IHC hind 31.49 EUR ja FISH testil 274.87 EUR.

Krisotiniibi ja kemoterapia ravikuuride maksumused

Krisotiniibi ravimipakendi väljamüügihind küsiti eksperdilt. Kemoterapia ühe kuuri hind võeti Eesti Haigekassa 2016. aasta tervisehoiuteenuste loetelust (Eesti Haigekassa terviseteenuste...2016). Krisotiniibi ja kemoterapia ravikuuride kogumaksumuse arvutamisel lähtuti ravi tulemusena saavutatava progressioonivaba elulemuse perioodi pikkusest, mis vastavalt Shaw et al., 2013 artiklile on krisotiniibil 7.7 kuud ning kemoterapias 3 kuud. Lähtuvalt progressioonivaba elulemuse perioodist arvutati, et krisotiniibi korral toimub 8 ravikuuri (üks ravimipakend kuus) ning kemoterapia korral 4 kuuri (kemoterapiat tehakse iga 3 nädala tagant).

Raviga kaasnevad administreerimise ja monitoorimise kulud

Administreerimise kulud arvatati välja ainult kemoteraapia puhul. Kuna krisotiniibi ravi korral on tegemist tabletraviga, mida patsient manustab kodus iseseisvalt, siis sellel interventsioonil administreerimise kulud puuduvad. Kemoteraapia korral aga peab patsient iga raviprotseduuri ajaks tulema haiglasse, kus ta viibib 1.5 tundi õendustöötaja järelvalve all. Administreerimise kulu arvutamisel lähtuti Eesti Haigekassa loetelu teenusest (uuring: Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 1 tund; kood 7415).

Ravi monitoorimise kogukulude hindamisel võeti aluseks mõlema interventsiooni ravikuuride kestus. Kuna krisotiniibi ravi kestab kauem kui kemoteraapia, vastavalt 8 ja 3 kuud (vähi progressioonivaba periood), siis kujuneb krisotiniibi monitoorimise kulu suuremaks kui kemoteraapial. Monitoorimise kulude arvutamisel võeti arvesse järgmiste teenuste hinnad: eriarsti esmane vastuvõtt ning eriarsti korduv vastuvõtt, vereanalüüside tegemise hind, kontrastainega kompuutertomograafia hind. Ühe vereanalüüsi hinna arvutamiseks liideti kokku eraldi uuritavate komponentide hinnad. Teenuste hinnad võeti Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelust. Monitoorimise kulud tekivad iga ravikuuri korral, kemoteraapial iga 3 nädala tagant (kokku 4 kuuri) ning krisotiniibil iga nelja nädala tagant (kokku 8 kuuri).

Kõrvalmõjude ravikulud

Kõrvalmõjude valikul analüüsi lähtuti kõrvalmõjude olulisusest (haiguse tõsidus ning kaasnevate ravikulude suurus) ning erinevusest esinemissageduses kahe ravi vahel. Kõrvalmõjude kohta käiv informatsioon võeti Shaw et al., 2013 artiklist. Analüüsis kasutati kahte kõrvalmõju: febriilne neutropeenia ning iiveldus/oksendamine. Febriilne neutropeenia esines kemoteraapia korral 16 patsiendil 171st ning krisotiniibi korral vaid ühel patsiendil 172st. Febriilse neutropeenia ravikulude arvutamisel eeldati, et keskmisel patsiendil kestab haigus 7 päeva, mille jooksul on ta haiglaravil ning saab iga päeva ravina 1 gramm ertapeneemi intravenoosselt. Voodipäeva maksumus onkoloogia patsiendile (kood: 2039) võeti Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelust (Eesti Haigekassa terviseteenuste...2016). Ertapeneemi hind küsiti Tartu Ülikooli Kliinikumi haigla apteegist.

Kõrvalmõju – iiveldus/oksendamine – ravikulu arvutamisel lähtuti Shaw et al., 2013 töös välja toodud antud kõrvalmõju leevendamiseks kasutatavate preparaatide kasutusvajadusest kummagi ravi korral. Vastavalt Shaw et al., 2013 vajatakse kemoteraapia korral iiveldus/oksendamise vastaseid preparaate 47% võrra rohkem kui krisotiniibi korral. Kõrvalmõju ravikulu arvutamisel võeti aluseks kemoteraapia korral vajaminevast ravimi kogusest ja selle maksumusest. Analüüsis eeldati, et patsient manustab antud kõrvalmõju leevendamiseks ravimit toimeainega granisetroon, mida võetakse üks annus (tableti kujul) päevas ning keskmiselt võtab patsient ühe ravikuuri jooksul 5 tabletti ehk ravimit võetakse 5 päeva. Kokku tehakse neli ravikuuri, mille jooksul manustatakse 20 annust. Ravimi hind küsiti Eesti Haigekassalt personaalse suhtluse käigus.

Kuigi lisaks neile kahele kõrvalmõjule esineb oluline erinevus ka veel kolmandas kõrvalmõjus – maksa aminotransferaaside taseme tõus (krisotiniibi korral esines 27 patsiendil 172st ja kemoteraapia korral 4 patsiendil 171st) (Shaw et al., 2013) – ei lisatud seda analüüsi, kuna tegemist on kõrvalmõjuga, mille vastu konkreetset ravi ei ole. Antud kõrvalmõju saab kontrolli alla viia läbi krisotiniibi ravimidooside korrigeerimise (vestlus eksperdiga).

Kliinilistest andmetest kasutatakse progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse näitajaid, mis võetakse Shaw et al., 2013 tööst. Progressioonivaba elulemust kasutatakse arvutamaks välja kummagi ravi maksumus. Antud töös tehtavas kulutõhususe analüüsis hinnatakse kemoteraapia ja krisotiniibi aktiivse ravi (ühtlasi ka progressioonivaba elulemus) ajal tekkivaid kulusid, mis tekivad kemoteraapial 3 kuu jooksul ning krisotiniibil 8 kuu jooksul. Üldise elulemuse näitajat ja tervise kasulikkuse skoorid (võetakse Blackhall et al., 2014 tööst) kasutatakse leidmaks kummagi interventsiooni kvaliteetsed eluaastad (QALY – kvaliteet kohandatud eluaastad). Üldise elulemuse näitajad on kemoteraapial 1.9 aastat ja krisotiniibil 1.7 aastat. Kasulikkuse skoor krisotiniibil on 0.82 ja kemoteraapia korral kasutatakse ravimi dotsetakseel skoori 0.66.

Täiendkulu tõhususe määra arvutamine (ICER)

Kulutõhususe analüüsi tulemusena leitakse täiendkulu tõhususe määr (ICER), mis näitab interventsiooni tulemusena saadava kvaliteetse eluaasta täiendavat kulu, mida väljendatakse QALY/EUR kohta. ICERi leidmiseks on vaja krisotiniibi ja kemoteraapia kulude vahe jagada krisotiniibi ja kemoteraapia QALYde vahega (vt valem 1 lk 22). Ühe patsiendi kogukulude

leidmiseks arvutati kokku järgmised kulud: ALK-positiivse tuvastamine testitavast grupist, kogu ravikuuri maksumus, raviga kaasnevad administreerimise ja monitoorimise kulud ning kõrvalmõjude ravikulud. Krisotiniibi kulutõhususe hindamiseks seati kulutõhususe piirmäär, mille arvutamisel vastavalt WHO (*World Health Organization*) soovitusel tuleks lähtuda riikliku sisemajanduse kogutoodangust (SKT) inimese kohta aastas. Kui analüüsi tulemusena leitud ICERi väärtus on väiksem, kui inimese SKT aasta kohta, siis sel juhul on krisotiniibi kasutamine väga kulutõhus. Kui aga ICERi väärtus on suurem kui kolm SKTd aastas, siis ei ole krisotiniibi kasutuselevõtmine kulutõhus. (Liiv et al., 2012) 2015. aastal oli SKT inimese kohta 13 400 EUR (Eesti Statistikaamet).

Tundlikkuse analüüs

Kulutõhususe analüüsi tulemuse ehk ICERi väärtuse tundlikkuse kontrollimiseks kasutavate sisendparameetrite suhtes kasutati üheparameetrilist tundlikkuse analüüsi, mille käigus varieeriti erievate sisendparameetrite väärtusi mingi % ulatus nii üles kui ka alla. Tundlikkuse analüüsiga vaadatakse, kui palju mingi parameetri muutmine mõjutab ICERi väärtust. Tundlikkuse analüüsis varieeriti järgmisi sisendparameetreid: interventsioonide ühe kuuri hind; tervisekasulikkuse skoor; IHC ja FISH testi hind; administreerimise ja monitoorimise kulu ja kõrvalmõju ravikulu ühe patsiendi kohta. Kasulikkuse skoores varieeriti 20%, hindasid ja kulusid varieeriti 30%.

2.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

ALK-positiivsete leidmiseks tehakse esmasena kõikidele testitavas grupis olevatele patsientidele (122 patsienti) IHC, mille hind aastal 2016 on 31.49 eurot (vt tabel 6). Kogu grupi testimine IHCga maksab maksumuseks 3841.78 EUR (31.49×122). Esmasel testimisel leitakse 6 ALK-positiivset proovi, mida seejärel kontrollitakse kinnitava testiga FISH (hind 274.87 eurot). 6 patsiendi FISH testi kuluks kujuneb 1649 eurot (6×274.87). Kokku läheb aastas ALK-positiivsete tuvastamine maksma 5491 eurot ($3842 + 1649$) ning ühe patsiendi tuvastamise kuluks kujuneb 915 eurot ($5491/6$).

Tabel 6. Ülevaade ALK-positiivsuse tuvastamiseks kasutatavate molekulaartestide hindadest ning testimise maksumusest. Uuringu nimetuse all mõeldakse testide olemuse pikemat lahtiseletust.

Muutuja	Hind (EUR)
IHC testi hind Haigekassa uuringu nimetus: Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas) Kood: 66804	31.49
FISH testi hind Haigekassa uuringu nimetus: Interfaasi FISH histoloogilisest materjalist lümfo- ja müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral Kood: 66637	274.87
122 patsiendi testimise maksumus IHC testiga	3842
6 patsiendi testimise maksumus FISH testiga	1649
Testimise kogumaksumus	5491
Ühe ALK-positiivse patsiendi tuvastamise kulu	915

Allikas: uuringu nimetused, Eesti Haigekassa koodid ja hinnad (Eesti Haigekassa tervisteenuste...2016). Testide maksumused (autori arvutused).

Krisotiniibi ühe ravikuuri hind on 4780 eurot (vt tabel 7). Kokku kestab ravi 8 kuuri, mille maksumuseks kujuneb 38 240 eurot ($8 \cdot 4780$). Kemoteraapia ühe kuuri hind on 732.45 eurot ning ravi ajal tehakse 4 kuuri, mis kokku maksab 2929.8 EUR ($4 \cdot 732.45$). Võttes aluseks, et aastas prognoositakse 6 ALK-positiivset patsienti, siis kujuneks nende ravi maksumuseks (ainult ravimi kulu) krisotiniibi korral 305 920 eurot ($8 \cdot 4780$) ja kemoteraapia korral 17 579 eurot ($6 \cdot 2930$).

Tabel 7. Krisotiniibi ning kemoteraapia ravikuuri hinnad ning ravi kogumaksumus.

Muutuja	Krisotiniib	Kemoteraapia
Ühe ravikuuri hind (EUR)	4780	732.45
Ravikuuride arv kokku	8	4
Ühe patsiendi kogu ravikuuri maksumus (EUR)	38 240	2930
6 ALK-positiivse patsiendi ravi maksumus kokku (EUR/aastas)	305 920	17 579

Allikas: krisotiniibi ravikuuri hind (vestlus eksperdiga), kemoteraapia ravikuuri hind (Eesti Haigekassa terviseteenuste...2016). Ravikuuri maksumused (autori arvutused).

Kemoteraapia administreerimise kulu arvutamisel lähtuti Eesti Haigekassa uuringu koodist 7415, mis hõlmab kemoteraapia ravi planeerimist ja manustamist. Teenuse maksumus (kuni 1 tund) on 18.09 eurot (vt tabel 8). Kuna kemoteraapia kestuseks hinnatakse keskmiselt umbes 1.5 tundi, siis kujuneb ühe ravikuuri administreerimise kuluks 27 eurot ($18 + 18/2$). Kemoteraapia ravi kestuseks arvestati 4 ravi kuuri, mille korral kujuneb ühe patsiendi administreerimise kuluks 108 eurot ($4 \cdot 27$).

Tabel 8. Krisotiniibi ja kemoteeraapia administreerimise ning monitoorimise kulud. Lisaks on välja toodud tervishoiuteenuste nimetused ja Eesti Haigekassa koodid, millest lähtuti kulude arvutamisel.

Muutuja			Krisotiniib	Kemoteeraapia
Administreerimise kulud kokku ühe patsiendi kohta (EUR) Tervishoiuteenuse nimetus: Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 1 tund Kood: 7415			0	108
Monitoorimise kulud	Arsti visiidi kogumaksumus (EUR)	Tervishoiuteenuse nimetus: Eriarsti esmane vastuvõtt Kood: 3002	114	60
		Tervishoiuteenuse nimetus: Eriarsti korduv vastuvõtt Kood: 3004		
	Vereanalüüside kogumaksumus (EUR)		48	24
	Kontrastainega kompuutertomograafia kogumaksumus (EUR) Tervishoiuteenuse nimetus: Kompuutertomograafia kontrastainega Kood: 7978		171	63.35
	Monitoorimise kulud kokku ühe patsiendi kohta (EUR)		334	148

Allikas: kulud ja kogumaksumused (autori arvutused). Tervishoiuteenuste nimetused ja koodid (Eesti Haigekassa terviseteenuste...2016).

Iga ravikuuri järel jälgitakse patsiendi tervislikku seisundit. Patsient tuleb arsti visiidile, kus talle tehakse vereanalüüsid (iga ravikuuri järel) ning iga kolme kuu tagant kompuutertomograafia jälgimaks ravi toimet (Peters et al., 2012; vestlus eksperdiga). Esmakordse eriarsti visiidi maksumus on 20.23 eurot, järgmiste visiitide korra maksumuseks on 13.39 eurot (vt tabel 8). Krisotiniibi ravikuuri kestuseks on 8 kuuri, kemoteeraapia korral 4 kuuri. Krisotiniibi korral kujuneb arsti visiidi maksumuseks 114 eurot ((20.23 (esmakordne visiit) + (7*13.39 (korduv visiit))), kemoteeraapia korral 60 eurot ((20.23 (esmakordne visiit) + (3*13.39 (korduv visiit))).

Ühe vereanalüüsi hind on 6.05 eurot (vt tabel 9). Krisotiniibi korral kujuneb vereanalüüside kogumaksumuseks 48 eurot (8*6.05) ja kemoteeraapial 24 eurot (4*6.05). Kemoteeraapia ravi ajal tehakse patsiendile üks kompuutertomograafia uuring, krisotiniibi korral tehakse 2.7 uuringut. Ühe kontrastainega kompuutertomograafia hind on 63.35 eurot, mis tähendab krisotiniibi korral kulu 171 eurot (2.7*63.35), kemoteeraapial aga ühe uuringu maksumus. Kokku moodustab

krisotiniibi monitoorimise kogukulud ühe patsiendi kohta 334 eurot ja kemoteraapia korral 148 eurot.

Tabel 9. Vereanalüüsis hinnatavad komponendid, nende hinnad, uuringu nimetus ning vastav Eesti Haigekassa kood.

Vereanalüüsis hinnatavad komponendid	Hind (EUR)
Kreatiniin Uuringu nimetus: Kreatiniin, urea, kusihaape Kood: 66102	1.46
Bilirubiin Uuringu nimetus: Bilirubiin, konjugeeritud bilirubiin Kood: 66103	1.49
Uuringu nimetus: Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfa-amülaas Kood: 66106	1.55
Uuringu nimetus: Naatrium, kaalium, kaltsium Kood: 66107	1.55
Ühe vereproovi maksumus kokku	6.05

Allikas: uuringu nimetus, Haigekassa koodid, hinnad (Eesti Haigekassa terviseteenuste...2016).

Febriilse neutropeenia raviks kasutatava ertapeneemi päevase ravidoosi hind on 52.23 eurot (vt tabel 10). Eeldades, et keskmise febrilise neutropeenia patsiendi ravi kestab 7 päeva (kokku 7 ravimidoosi), kujuneks febrilise neutropeenia ravikuluks ertapeneemiga 366 eurot ($7 \cdot 52.23$). Kõrvalmõju esinemise korral viibib patsient haiglaravil, mille voodipäeva hind onkoloogia patsiendile on 82.63 eurot, 7 voodipäeva hinnaks kujuneks 578 eurot ($7 \cdot 82.63$). Kokku kulub ühe febrilise neutropeenia patsiendi ravimiseks 944 eurot ($366 + 578$). Võttes arvesse febrilise neutropeenia esinemissagedused krisotiniibi (1 patsient 172st) ja kemoteraapia (16 patsienti 171st) korral, leitakse febrilise neutropeenia oodatavad ravikulud ühe patsiendi kohta: krisotiniib 5.5 EUR ($1/172 \cdot 944$), kemoteraapia 88.3 EUR ($16/171 \cdot 944$).

livelduse/oksendamise leevendamiseks kasutatava ravimi toimeaine granisetron ühe annuse hind on 1.41 eurot. Kogu ravikuuri jooksul vajatakse 20 annust, mille maksumuseks kujuneb 28.2 eurot. Shaw et al., 2013 põhjal on teada, et krisotiniibi korral on ravimipreparaatide

vajadus 47% võrra väiksem kui kemoteraapia korral (krisotiniibil 20% ja kemoteraapial 67%). Lähtuvalt preparaatide protsentuaalsest vajadusest, kujuneb ühe patsiendi oodatav ravikulu krisotiniibi korral 5.6 eurot ($0.2 \cdot 28.2$) ja kemoteraapia korral 18.9 EUR ($0.67 \cdot 28.2$).

Kokku moodustavad kõrvalmõjude oodatavad ravikulud ühe patsiendi kohta krisotiniibi korral 11.1 eurot ($5.5 + 5.6$) ja kemoteraapia korral 107.2 eurot ($88.3 + 18.9$).

Tabel 10. Krisotiniibi ja kemoteraapia kõrvalmõjude ravikulude maksumused.

Muutuja	Krisotiniib	Kemoteraapia
Ertapeneemi 1 g intravenoosselt päevane maksumus (EUR)	52.23	
Voodipäeva hind onkoloogia patsiendile (EUR)	82.63	
Febriilse neutropeenia esinemissagedus	1 patsient 172st	16 patsienti 171st
Febriilse neutropeenia ravi maksumus kokku (EUR)	944	
Febriilse neutropeenia korral oodatav ravikulu ühe patsiendi kohta (EUR)	5.5	88.3
Granisetrooni 1 annuse (2 mg) hind (EUR)	1.41	
Oksendamisvastaste preparaatide kasutusvajadus ravi ajal (%)	20%	67%
Granisetrooniga ravi maksumus kokku (EUR)	28.2	
Granisetroon oodatav ravikulu ühe patsiendi kohta (EUR)	5.6	18.9
Kõrvalmõjude oodatavad ravikulud kokku ühe patsiendi kohta (EUR)	11.1	107.2

Allikas: ertapeneemi hind (Tartu Ülikooli Kliinikumi haigla apteek), voodipäeva hind onkoloogia patsiendile (Eesti Haigekassa terviseteenuste...2016), granisetrooni hind (Eesti Haigekassa), ferbriilse neutropeenia esinemissagedused ja iiveldus/oksendamise preparaatide kasutusvajadused (Shaw et al., 2013), ravikulud (autori arvutused).

Krisotiniibi kogu ravikulud ühe patsiendi kohta moodustasid 39 500 eurot, mille hulgas olid järgmised kulud: ühe ALK-patsiendi tuvastamine (915 eur), 8 ravikuuri hind (38 240 eur), monitoorimise kulu (334 eur) ning kõrvalmõju ravikulu (11.1 eur) (vt tabel 11). Kemoteraapia kogukulud moodustasid 3293 eur ning nende hulka kuulus 4 ravikuuri hind (2930 eur),

administreerimise (108 eur) ja monitoorimise kulu (148 eur) ning kõrvalmõju ravikulu (107.2 eur).

QALYde leidmiseks korrutati tervise seisundi kasulikkuse skoor üldise elulemusega. Krisotiniibi kasulikkuse skoor on 0.82 ja üldine elulemus 1.7 aastat, QALY on sel juhul 1.394 ($0.82 \cdot 1.7$). Kemoteraapia kasulikkuse skoor 0.66, üldine elulemus 1.9 aastat, QALY on 1.254. Kogukulude vahe on 36 206 eurot ($39\,500 - 3293$) ning QALYde vahe 0.140 ($1.394 - 1.254$). ICERi väärtuseks kujuneb 258 619 ($36\,206 / 0.140$) eurot/QALY kohta. Seega tuleb krisotiniibiga saadud lisa 0.140 kvaliteetse eluaasta ehk 1.7 kuu eest maksta täiendavalt 35 291 eurot.

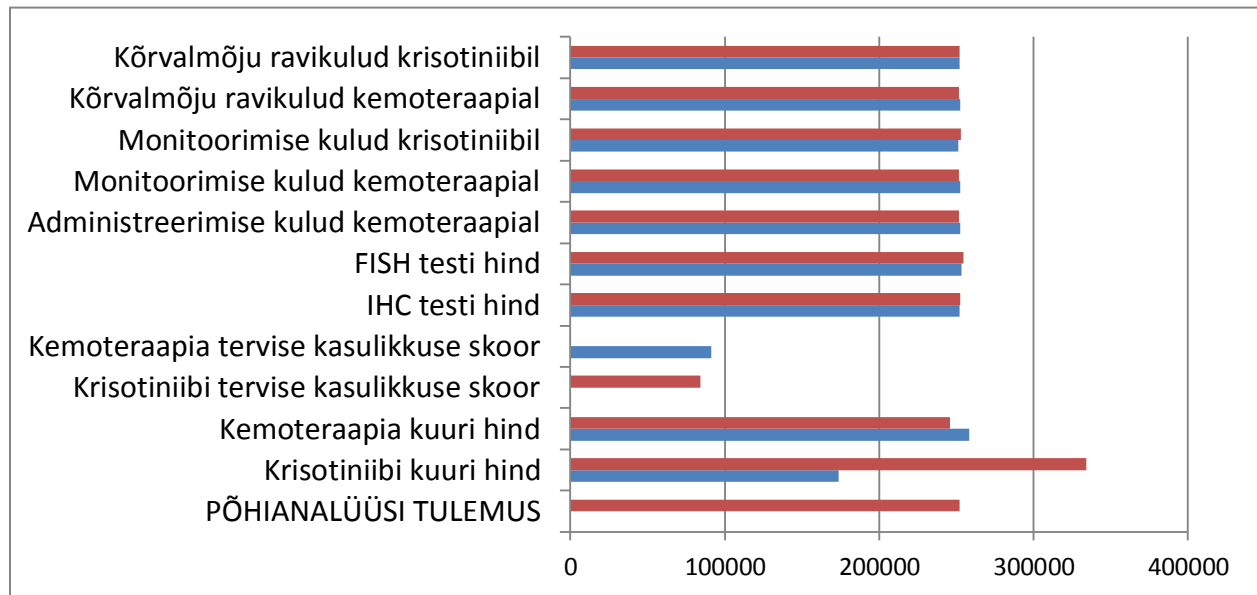
Kulutõhususe piirmäära seadmisel leiti riigi kolmekordne SKT ühe elaniku kohta. Vastavalt rahvastiku statistikaametile oli 2015. aastal keskmine SKT ühe elaniku kohta 13 400 eurot. Seega võib kulutõhususe hindamisel lähtuda 40 200 eurot/QALY kohta ($13\,400 \cdot 3$) kulutõhususe piirmäärast. Antud töö tulemuste põhjal võib järeldada, et krisotiniibi kasutamine Eestis ei ole kulutõhus ületades kulutõhususe piirmäära 6.4 korda.

Tabel 11. Täiendkulu tõhususe määra arvutamisel kasutatavad sisendparameetrid krisotiniibi ja kemoteraapia korral.

Muutuja	Kemoteraapia	Krisotiniib
Ühe ALK-positiivse patsiendi tuvastamise kulu (EUR)	0	915
Ühe ALK-positiivse patsiendi kogu ravikuuri maksumus (EUR) (arvesse on võetud ainult kemoteraapia ja krisotiniibi ravimite hindasid)	2930	38 240
Administreerimise kulud ühe patsiendi kohta	108	0
Monitoorimise kulud ühe patsiendi kohta	148	334
Kõrvalmõjude ravikulud ühe patsiendi kohta	107.2	11.1
Ravikulu kokku (EUR)	3293	39 500
Tervise seisundi kasulikkuse skoor	0.66	0.82
Üldine elulemus (aastates)	1.9	1.7
QALY ((kasulikkuse skoor x oodatav eluiga (üldine elulemus))	1.254	1.394
Delta QALY (krisotiniibi QALY – kemoteraapia QALY)	0.140	
Delta kulud (krisotiniibi kogukulud – kemoteraapia kogukulud (EUR))	36 206	
ICER = delta kulud / delta QALYd (EUR/QALY kohta)	258 619	

Allikas: (autori arvutused).

Üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemusena selgus, et kõige enam oli põhianalüüsi tulemus ehk ICER tundlik krisotiniibi hinna ja tervise seisundite kasulikkuse skooride varieerimise suhtes (**Joonis 7.** Krisotiniibi...) Krisotiniibi hinna alandamisel muutus ICERi väärtus 73 342 euro/QALY võrra kulutõhusamaks, kuid jäädes siiski ICERi väärtusega 173 740 eurot/QALY kohta kaugele kulutõhususe piirmäärast. Selleks, et krisotiniib kulutõhususe piirmäära saavutaks, on vaja, et ravi kuuri hind oleks umbes 1000 eurot. Tervise kasulikkuse skooride 20% varieerimine mõlemal interventsioonil andis ICERi väärtuseks vahemiku 84 000 – 91 000 eurot/QALY kohta, mis on oluline muutus ICERi väärtuses. Teiste parameetrite varieerimine nagu administreerimise ja monitoorimise kulud, kõrvalmõjude ravikulud, testide hinnad, põhianalüüsi ICERit ei mõjutanud.



Joonis 7. Krisotiniibi täiendkulu tõhususe määra üheparameetriline tundlikkuse analüüs. Punane joon tähistab ICERi väärtust sisendparameetri vähendamisel, punane joon sisendparameetri väärtuse suurenemisel. Numbrid kujutavad ICERi väärtusi.

Allikas: autori koostatud.

2.3. Arutelu

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli hinnata metastaatilise MVRKV ALK-positiivsete patsientide ravis kasutatava ravimi toimeaine – krisotiniib – kulutõhusust Eestis teise rea ravina võrreldes standardravi ehk kemoteraapiaga. Analüüsi võeti kulud, mis tekkisid otsese vähivastase ravi perioodil, mis vastavalt kliinilisele uuringule PROFILE 1007 (Shaw et al., 2013) kestab krisotiniibi korral 7.7 kuud ja kemoteraapia korral 3 kuud. Antud periood on ühtlasi ka vähi progressioonivaba perioodi (üks Markovi tervise seisunditest) pikkus, mis on kliinilistes uuringutes ravi efektiivsust iseloomustav peamine tulemusnäitaja. Analüüsi ülesehitamisele eelnevalt töötati läbi mitmeid krisotiniibi kulutõhususe töid nii teiste riikide näitel kui ka mõned Eestis tehtud lihtsustatud analüüse.

Krisotiniibi ravi tulemusi ja efektiivsust on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes ning kõikide korral on olnud märgatavalt rohkem ja paremaid eeliseid võrreldes standardraviga. Krisotiniibi eelistena on välja toodud pikemat progressioonivaba perioodi, paremat elukvaliteeti ning ravi mugavus. Progressioonivaba perioodil on vähi areng peatatud, mis tähendab, et inimestel on vähem vaevusi võrreldes olemisega vähi arenemise faasis. On olnud mitmeid juhtumeid, kus krisotiniibi ravil olev patsient on naasnud tavaellu tundes ennast hästi ning elujõuliselt. Ka asjaolu, et krisotiniibi puhul on tegemist tabletraviga, on suureks eeliseks patsiendi jaoks. Nimelt saab ravimit manustada iseseisvalt kodus, samas kui kemoteraapia toimub haiglas ning millega kaasnevad mitmed vaevused ning ebamugavused. Majanduslikust küljest avaldub nende kahe ravivormi vahel oluline kulude aspekt, mis tuleneb sellest, kuidas ravi manustatakse. Kemoteraapia protseduuriga kaasnevad administreerimise kulu, mis väljendub protseduuri ettevalmistamises ning läbiviimises, samas krisotiniibi korral selliseid kulusid ei esine.

Krisotiniibi eeliste eest tuleb aga maksta kõrget hinda. Vähiravimitele kohaselt on ka krisotiniibil kõrge ravimikuuri hind makstes Eestis ligikaudu 5000 eurot. Kui võtta arvesse, et ühe patsiendi ravikuur kestab 8 kuuri, siis kujuneb ravimi maksumuseks 38 240 eurot, mis on 13 korda kõrgem

kui kemoteraapia ravi maksumus. Üheks krisotiniibi kalli hinna taga seisev aspekt tuleneb selle ravimi väga spetsiifilisest toimest. Nimelt on tegemist sihtmärk ravimiga, mis mõjutab vähi arengut geneetilisel tasemel ning sellega olles tunduvalt efektiivsem kui standardravi. Selline spetsiifiline toime ongi see, mis võimaldab patsiendile paremat elukvaliteeti. Kemoteraapia ravimite eesmärk on hävitada vähirakke, kuid kuna selle ravi toime ei ole nii spetsiifiline, siis mõjutab ravim lisaks ka veel terveid rakke. Tervete rakkude hävitamine väljendub erinevate kõrvalmõjude tekkes, näiteks juuste väljalangemine, tõsine iiveldus ja oksendamine. Antud kulutõhususe analüüsis esines oluline erinevus kõrvalmõjude ravikuludes kahe ravi vahel. Kuna kemoteraapia korral esinesid kõrvalmõjud sagedamini ja tõsisemalt kui krisotiniibi korral, siis kujunesid ka kõrvalmõjude ravikulud ühe patsiendi kohta kemoteraapia korral 9.5 korda kõrgemaks kui krisotiniibil.

Lisaks kallile ravimi hinnale kaasneb krisotiniibi kasutamisega ka veel molekulaarne testimine. Testimine on vajalik selleks, et tuvastada need patsiendid, kellele ravi krisotiniibiga sobib ehk EML4-ALK mutatsiooniga patsiendid. Testimise muudab kulukaks ALK-positiivsete väga madal esinemissagedus (3-5%). Selleks, et tuvastada mõned ALK-positiivsed patsiendid (Eestis aastas 6 patsienti), on vaja läbi testida sadu patsiente, kellel võib antud mutatsioon esineda ning kes võivad krisotiniibist saada kasu. Ülejäänud ALK-negatiivsed patsiendid hakkavad saama standardravi. Eesti tingimustes oleks sel juhul vaja testida umbes 400 patsienti, mis läheks maksma 14 300 eurot ning ühe ALK-positiivse patsiendi tuvastamiseks kuluks umbes 2300 eurot. Testimise kulude vähendamiseks oleks vaja testida sellist patsientide gruppi, kus on suurem tõenäosus ALK-positiivsuse tuvastamiseks. Teadusliku ja meditsiini kirjanduse põhjal on võimalik läbi erinevate kriteeriumite (nt vähi alamtüübid) muuta testitav grupp sihitumaks välistamaks mitte vastavate patsientide testimise. Antud töös jõuti selekteerimise kaudu 122 testitava patsiendini, mille maksumuseks kujuneks 5491 eurot ning ühe ALK-positiivse patsiendi tuvastamise kuluks umbes 900 eurot. Veelgi täpsem selekteerimine viiks kulud veelgi alla, kuid selleks peab geeniteadus ja meditsiin selles valdkonnas veel edasi arenema, mille tulemusena oleks võimalik avastada veelgi välistavaid faktoreid.

Teine võimalus testimise kulude vähendamiseks tuleneks molekulaartestide hindade odavnemisest. Geenitestimise hinnad on tänu geeniteaduste kiirele arengule aastatega märgatavalt langenud ning kuna selles valdkonnas käib aktiivne töö, siis võib eeldada, et

tulevikus saavad olema tehnoloogilised lahendused, mis võimaldaksid testimisi teha veelgi odavamalt. Antud töös tehtud tundlikkuse analüüsis testi hindade varieerimine lõpptulemust ei mõjutanud.

Antud kulutõhususe analüüsi lõpptulemusena kujunes ICERi väärtuseks 252 082 eurot/QALY kohta. Ravi krisotiniibiga annab patsiendile võrreldes standardraviga juurde 0.140 kvaliteetset eluaastat ehk 1.7 kuud, mille kuluks on 35 291 eurot. Lähtudes kulutõhususe hinnangu andmisel antud töö autori poolt arvatud kulutõhususe piirmäärast Eestis (40 200 eurot/QALY kohta), võib öelda, et krisotiniibi kasutamine Eesti tervishoiusüsteemis ei ole kulutõhus. ICERi väärtus ületab kulutõhususe piirmäära 6.3 korda. Ka teised eelnevalt Eesti kohta tehtud tööd on osutunud mitte kulutõhusaks. Võrreldes teiste Eesti krisotiniibi töödega, on antud töö ICER 2-3 korda suurem. Analüüsi lõpptulemuse suur erinevus võib tuleneda näiteks analüüsi ülesehitusest, valitud sisendparameetritest ja nende väärtustest. Erinevuste põhjuste teada saamist raskendab ka asjaolu, et enamikel sarnastel töödel on olulisemate sisendparameetrite väärtused varjatud. Antud töös oli ICERi väärtuse tugevaks mõjutajaks tervise seisundite kasulikkuse skoorid. 20% varieerimine andis ICERi väärtuseks 87 000 eurot/QALY kohta. Lisaks Eesti töödele pole ka teistes riikides krisotiniib osutunud kulutõhusaks.

Nii nagu ka eelnevate tööde puhul, nii ka antud töö põhiliseks lõppjärelauseks on, et krisotiniibi muudab mitte kulutõhusaks ravimi kõrge hind. Antud töös krisotiniibi hinna varieerimisel 30% andis ICERi väärtuseks 170 000 eurot/QALY kohta, mis on endiselt liiga kaugel kulutõhususe piirmäärast. Piirmäärani jõudmiseks peaks ravimi hind antud töö arvutuste põhjal olema umbes 1000 eurot ühe ravikuuri eest, mis on peaaegu 5 korda madalam alghinnast.

KOKKUVÕTE

Käesoleva töö eesmärgiks oli hinnata metastaatilise MVRKV patsientide ravis kasutatava ravimi toimeaine - krisotiniib - kulutõhusust Eesti tervishoiusüsteemis. Ravimi kulusid ja tulemeid võrreldi II liini ravis kasutatava standardravi ehk kemoteraapiaga. Kulutõhususe analüüsi võeti sisse kulusid, mis tekivad aktiivse ravi perioodil.

Antdu töös läbiviidud kulutõhususe analüüsi tulemusena leiti, et ICER väärtusega 258 619 eur/QALY kohta ületab töö autori poolt arvatud kulutõhususe piirmäära Eestis (40 200 eur/QALY kohta) 6.3 korda, muutes krisotiniibi kasutamise mitte kulutõhusaks Eesti tervishoiusüsteemis. Krisotiniib annab võrreldes kemoteraapiaga 0.140 (1.7 kuud) kvaliteetset eluaastat, mille eest on vaja täiendavalt maksta 35 291 eurot.

Peamiseks krisotiniibi kulutõhususe mõjutajaks on ravimi kõrge hind. Tundlikkuse analüüs näitas, et lisaks tervise kasulikkuse skoorile, mõjutas ICERi väärtust teisena kõige rohkem just krisotiniibi hinna varieerimine. Kuigi 30% hinna alandamine tõi ICERi väärtuse kulutõhususe piirmäärale lähemale, jäi kulutõhususe piirmäär siiski veel väga kaugele. Kulutõhususe piirmäära saavutamiseks peaks krisotiniibi ühe kuuri hind maksma umbes 1000 eurot.

Käesoleval hetkel on krisotiniibi ühe kuuri hind ligikaudu 5000 eurot, samas kui kemoteraapial on see 732 eurot. Kogu krisotiniibi ravi maksaks ühe patsiendi korral 39 500 eurot, mis on 12 korda rohkem kui kemoteraapia kogu ravi maksumus. Aastas prognoositakse vastavalt eksperdi hinnangule 6 ALK-positiivset patsienti, mille aastaseks maksumuseks kujuneks 305 920 eurot, samas kui kemoteraapial oleks see number 17 578 eurot.

Oluliseks kulu kohaks, mis kaasneb krisotiniibiga, on ka ALK-positiivsete testimise kulu. Kuna ALK-positiivsete esinemissagedus on väike, kuid samas MVRKV patsiente palju, siis on vaja ALK-positiivsete üles leidmiseks testida kõiki patsiente, mis tähendaks Eestis 400 inimese testimist. Sel juhul muutub ühe ALK-positiivse patsiendi tuvastamine üsna kalliks. Selleks, et

mitte kulutada raha testides inimesi, kelle puhul ALK-positiivsuse esinemise tõenäosus on olematu, on vaja kasutades erinevate kriteeriumite alusel välistada mitte vastavaid patsiente ning jõudes sel teel selle patsiendi grupini, kus tõenäosus mutatsiooniga patsiendi leidmiseks on suurem.

Kuigi antud töös tehtud tundlikkuse analüüsis molekulaartestide hindade varieerimine ICERit ei mõjutanud, võib siiski eeldada, et molekulaartestide hindade odavamaks muutumine võiks siiski ravimi kulutõhusamaks muuta. Ning kui võtta arvesse, et geeniteadustes toimuvad kiired arengud, siis võib eeldada, et mingi hetk on testide hinnad juba tunduvalt odavamad.

Lisaks krisotiniibi ja kemoteraapia ravikuuri hinna suurele erinevusele, esines antud töös erinevusi ka veel teistes kuludes. Üheks neist oli administreerimise kulu, mis krisotiniibi korral puudub, kuid kemoteraapia korral esineb. Teiseks erinevuseks olid kõrvalmõjude ravikulud, mis olid kemoteraapia korral ligikaudu 9 korda suuremad kui krisotiniibi korral. Kuigi antud kulude võrdlemisel oleks eelistatud krisotiniib väiksemate kaasnevate kulude tõttu, ning mis väljendub otseselt ka krisotiniibi ravi suuremas kasus patsiendile, on need erinevused siiski liiga väikesed, mistõttu jääb krisotiniibi kulutõhususe suurima mõjutaja rolli siiski ravimi kõrge hind.

VIIDATUD ALLIKAD

1. Agro, K.E., Bradley, C.A., Mittmann, N., Iskedjian, M., Ilersich, A.L., and Einarson, T.R. (1997). Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies. An appraisal of the literature. *Pharmacoeconomics* 11, 75–88.
2. Atherly, A.J., and Camidge, D.R. (2012). The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *Br. J. Cancer* 106, 1100–1106.
3. Blackhall, F., Kim, D.-W., Besse, B., Nokihara, H., Han, J.-Y., Wilner, K.D., Reisman, A., Iyer, S., Hirsh, V., and Shaw, A.T. (2014). Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 9, 1625–1633.
4. Conklin, C.M.J., Craddock, K.J., Have, C., Laskin, J., Couture, C., and Ionescu, D.N. (2013). Immunohistochemistry is a reliable screening tool for identification of ALK rearrangement in non-small-cell lung carcinoma and is antibody dependent. *J Thorac Oncol* 8, 45–51.
5. Djalalov, S., Beca, J., Hoch, J.S., Krahn, M., Tsao, M.-S., Cutz, J.-C., and Leighl, N.B. (2014). Cost Effectiveness of EML4-ALK Fusion Testing and First-Line Crizotinib Treatment for Patients With Advanced ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 32.53.1186.
6. Doshi, S., Ray, D., Stein, K., Zhang, J., Koduru, P., Fogt, F., Wellman, A., Wat, R., and Mathews, C. (2016). Economic Analysis of Alternative Strategies for Detection of ALK Rearrangements in Non Small Cell Lung Cancer. *Diagnostics* 6, 4.
7. Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Torrance, G.W., O'Brien, B.J., and Stoddart, G.L. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Oxford; New York: Oxford University Press, USA).
8. Drummond, M.F., Schwartz, J.S., Jönsson, B., Luce, B.R., Neumann, P.J., Siebert, U., and Sullivan, S.D. (2008). Key principles for the improved conduct of health technology

- assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 24, 244–258; discussion 362–368.
9. Hanna, N., Shepherd, F.A., Fossella, F.V., Pereira, J.R., De Marinis, F., von Pawel, J., Gatzemeier, U., Tsao, T.C.Y., Pless, M., Muller, T., et al. (2004). Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22, 1589–1597.
 10. Herbst, R.S., Heymach, J.V., and Lippman, S.M. (2008). Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 359, 1367–1380.
 11. Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., Augustovski, F., Briggs, A.H., Mauskopf, J., Loder, E., et al. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMC Medicine* 11, 80.
 12. Jain, R., Grabner, M., and Onukwugha, E. (2011). Sensitivity analysis in cost-effectiveness studies: from guidelines to practice. *Pharmacoeconomics* 29, 297–314.
 13. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., and Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61, 69–90.
 14. Juus, E., Lutsar, K., Võrk, A., Saluse, J., and Kiivet, R.-A. (2014). Modelleerimine terviseökonoomikas otsustuspuu ja Markovi mudeli abil.
 15. Kantarjian, Hagop MD†, David Steensma, MD, Judit Rius Sanjuan, Adam Elshaug, MPH, PhD and Donald Light, PhD. (2014). High cancer drug prices in the United States: reasons and proposed solutions.
 16. Kelly, R.J., Hillner, B.E., and Smith, T.J. (2014). Cost effectiveness of crizotinib for anaplastic lymphoma kinase-positive, non-small-cell lung cancer: who is going to blink at the cost? *J. Clin. Oncol.* 32, 983–985.
 17. Lester, J.F., Agulnik, J., Akerborg, O., Chouaid, C., De Geer, A., Finnern, H.W., Herder, G.J.M., Lungershausen, J., Mitchell, P.L.R., Vansteenkiste, J., et al. (2013). What constitutes best supportive care in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients?--Results from the lung cancer economics and outcomes research (LUCEOR) study. *Lung Cancer* 82, 128–135.
 18. Liiv, K., Lutsar, K., Palm, E., and Kiivet, R.A. (2012) (a). Tervisetehnoloogiate hindamise käivitamine Eestis.
 19. Liiv, K., Tamm, E., Oona, M., Juus, E., Lutsar, K., Saluse, J. and Kiivet R-A. (2012)

- (b). Rotaviirusinfektsioonivastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis.
20. Malvezzi, M., Bertuccio, P., Rosso, T., Rota, M., Levi, F., La Vecchia, C., and Negri, E. (2015). European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann. Oncol.* 26, 779–786.
21. Mägi, M., and Aareleid, T. (2009). Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis.
22. Ma, Q., and Lu, A.Y.H. (2011a). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol. Rev.* 63, 437–459.
23. McCabe, C., Claxton, K., and Culyer, A.J. (2008). The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 26, 733–744.
24. Metcalfe, S., Hurworth, R., Newstead, J., and Robins, R. (2002). Needs assessment study of genetics education for general practitioners in Australia. *Genet. Med.* 4, 71–77.
25. Mirsadraee, S., Oswal, D., Alizadeh, Y., Caulo, A., and van Beek, E.J. (2012). The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol* 4, 128–134.
26. Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D., Schild, S.E., and Adjei, A.A. (2008). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 83, 584–594.
27. Nafees, B., Stafford, M., Gavriel, S., Bhalla, S., and Watkins, J. (2008). Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6, 84.
28. O'Bryant, C.L., Wenger, S.D., Kim, M., and Thompson, L.A. (2013). Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Pharmacother* 47, 189–197.
29. Osoba, D., Slamon, D.J., Burchmore, M., and Murphy, M. (2002). Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 20, 3106–3113.
30. Parikh, R., Mathai, A., Parikh, S., Chandra Sekhar, G., and Thomas, R. (2008). Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* 56, 45–50.
31. Payne, K., and Shabaruddin, F.H. (2010). Cost-effectiveness analysis in pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 11, 643–646.
32. Peters, S., Adjei, A.A., Gridelli, C., Reck, M., Kerr, K., Felip, E., and on behalf of the

- ESMO Guidelines Working Group (2012). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23, vii56–vii64.
33. Phillips, K.A., Veenstra, D., Van Bebbber, S., and Sakowski, J. (2003). An introduction to cost-effectiveness and cost-benefit analysis of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 4, 231–239.
 34. Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruyscher, D., Kerr, K.M., Peters, S., and ESMO Guidelines Working Group (2014). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 25 *Suppl* 3, iii27–iii39.
 35. Robinson, R. (1993a). Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 307, 793–795.
 36. Robinson, R. (1993b). Costs and cost-minimisation analysis. *British Medical Journal* 307, 726–728.
 37. Robinson, R. (1993c). Cost-utility analysis. *British Medical Journal* 307, 859–862.
 38. Shabaruddin, F.H., Fleeman, N.D., and Payne, K. (2015). Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments. *Pharmgenomics Pers Med* 8, 115–126.
 39. Shaw, A.T., Yeap, B.Y., Mino-Kenudson, M., Digumarthy, S.R., Costa, D.B., Heist, R.S., Solomon, B., Stubbs, H., Admane, S., McDermott, U., et al. (2009). Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J. Clin. Oncol.* 27, 4247–4253.
 40. Shaw, A.T., Yeap, B.Y., Solomon, B.J., Riely, G.J., Gainor, J., Engelman, J.A., Shapiro, G.I., Costa, D.B., Ou, S.-H.I., Butaney, M., et al. (2011). Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12, 1004–1012.
 41. Shaw, A.T., Kim, D.-W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinó, L., Ahn, M.-J., De Pas, T., Besse, B., Solomon, B.J., Blackhall, F., et al. (2013). Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 368, 2385–2394.
 42. Shiell, A., Donaldson, C., Mitton, C., and Currie, G. (2002). Health economic evaluation. *J Epidemiol Community Health* 56, 85–88.

43. Soda, M., Choi, Y.L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., Fujiwara, S., Watanabe, H., Kurashina, K., Hatanaka, H., et al. (2007). Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448, 561–566.
44. Solomon, B., Varella-Garcia, M., and Camidge, D.R. (2009). ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4, 1450–1454.
45. Solomon, B.J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., Usari, T., et al. (2014). First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 371, 2167–2177.
46. Sonnenberg, F.A., and Beck, J.R. (1993). Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 13, 322–338.
47. Sun, S., Schiller, J.H., and Gazdar, A.F. (2007). Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat. Rev. Cancer* 7, 778–790.
48. Thunnissen, E., Bubendorf, L., Dietel, M., Elmberger, G., Kerr, K., Lopez-Rios, F., Moch, H., Olszewski, W., Pauwels, P., Penault-Llorca, F., et al. (2012). EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 461, 245–257.
49. Vegter, S., Jansen, E., Postma, M.J., and Boersma, C. (2010). Economic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programs: update of the literature. *Drug Dev. Res.* 71, 492–501.
50. Wong, W.B., Carlson, J.J., Thariani, R., and Veenstra, D.L. (2010). Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 28, 1001–1013.
51. Wu, A.C., and Fuhlbrigge, A.L. (2008). Economic evaluation of pharmacogenetic tests. *Clin. Pharmacol. Ther.* 84, 272–274.
52. Zafar, S.Y., Currow, D., and Abernethy, A.P. (2008). Defining Best Supportive Care. *JCO* 26, 5139–5140.
53. Jett ja Carr. (2013). Targeted Therapy for Non–Small Cell Lung Cancer.

54. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, et al. Costeffectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
55. Graham DM, et al. The cost-effectiveness of second-line crizotinib in EML4-ALK rearranged advanced non-small cell lung cancer. 15th World Conference on Lung Cancer : abstr. P3.24-037, 27 Oct 2013.
56. Montero AJ, et al. Cost-effectiveness analysis of crizotinib in metastatic ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 15th World Conference on Lung Cancer : abstr. P3.11-048, 27 Oct 2013.
57. Rice, D. (2013). The Staging of Lung Cancer. Diagnostic Pathology of Pleuropulmonary Neoplasia
58. Jaal, J. (2010). Metastaatilise kopsuvähi ravi. Eesti Arst 2010; 89(Lisa2):79–87.
59. Vals, K., Lai, T., and Kiivet R-A. (2005). Rahvastiku tervisekaotus ehk haiguskoormus: hindamise meetoodika.
60. Šotimaa Meditsiini konsortsiumi raport krisotiniibi majanduslikust hindamisest 2013
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FIN_AL_September_2013_website.pdf
61. Pan – Canadian Oncology Drug review 2013
<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalkoriresub-fn-rec.pdf>
62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14282/65275/65275.pdf>

Kasutatud veebiaadressid

1. MedlinePlus
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002324.htm>
2. National Cancer Institute at the National Institutes of Health
<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=561717>
3. Tartu Ülikooli Kliinikum
<http://www.kliinikum.ee/ho/info-patsiendile/61-kopsuvaehk>
4. Cancer research UK

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung/riskfactors/lung-cancer-risk-factors>

5. Cancer research UK (*performance status*)

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/cancer-questions/performance-status>

6. National Human Genome Research Insitute

<https://www.genome.gov/10002399>

7. Eesti Vähiliit

<http://cancer.ee/info-vahist/vahipaikmed/kopsuvahk/>

8. Pubmed Health

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0004529/>

9. Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang 2015

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/974_kth_2015.pdf

10. Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang 2014

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/974_kth_2014_2.pdf

11. Eesti Haigekassa terviseteenuste loetelu 2016

<https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>

12. a) Rahvatervishoiu eesti-inglise seletav sõnastik

<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php?id=620>

13. b) Rahvatervishoiu eesti-inglise seletav sõnastik

<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php?id=618>

14. c) Rahvatervishoiu eesti-inglise seletav sõnastik

<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php?id=615>

15. Medical dictionary

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/empirical+treatment>

16. Eesti Ekspress

<http://ekspress.delfi.ee/kuum/minu-ema-viimane-olekors-5400-eurone-vahiravim?id=66095440>

17. Eesti Rahvusringhääling

http://etv.err.ee/v/meelelahutus/terevisioon/terevisiooni_lood/ad7b00b1-e52a-4edd-a2d7-29f4690cecf4

18. Eesti Rahvusringhääling arhiiv

<https://arhiiv.err.ee/vaata/pealtnagija-521>

19. Medscape

http://www.medscape.org/viewarticle/556642_3

20. Eesti Statistikaamet

<http://www.stat.ee/rahvamajanduse-arvepidamine>

21. National Cancer Institute dictionary:

<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=655245>

LISAD

Lisa 1. Väljavõte Eesti hematoloogia-onkoloogia kliiniku kopsuvähi ravijuhisest. Välja on toodud vaid töös kasutatav informatsioon

TARTU ÜLIKOOLI KLIINIKUM Hematoloogia- onkoloogia kliinik		<table border="1"><tr><td>Tähis</td><td>JHO-73</td></tr><tr><td>Viide</td><td></td></tr><tr><td>Versioon</td><td>01</td></tr></table>			Tähis	JHO-73	Viide		Versioon	01
Tähis	JHO-73									
Viide										
Versioon	01									
Kinnitas:	Hele Everaus		Kliiniku juhataja	01.11.2013						
Põhivastutaja:	Jana Jaal									
Vastutajad:	Jana Jaal									
	Ees- ja perekonnanimi	Allkiri	Ametikoht	kuupäev						

**HEMATOLOOGIA-ONKOLOOGIA KLIINIKU
KOPSUVÄHI RAVIJUHI**

Käesolev juhis baseerub tõendus põhise meditsiini printsiipidel ning ESMO (www.esmo.org), NCCN (www.nccn.org) ja EORTC (De Ruyscher et al. 2010) ravijuhistel, mis on kohandatud Eesti ja TÜK tingimustele.

1. Diagnostika

1.1. Obligatoorne diagnostika

- Anamnees ja füüsikaline uuring
- Kliiniline veri, kreatiniin, ASAT, ALAT, LDH, Na, K, CRV
- KT-uuring rindkerest ja kõhust
- Bronhoskoopia koos biopsia võtmisega (k.a. vajadusel EBUS)
- Vajadusel transtorakaalne biopsia
- Histoloogia, adenokartsinoomide puhul EGFR mutatsiooni staatus

1.2. Täiendav diagnostika

- Aju MRT (eelistatud) või aju KT-uuring
- Vajadusel mediastinaalsete lümfisõlmede patoloogiline diagnoos (EBUS, mediastinoskoopia)
- PET/KT-uuring (kui eelnevate uuringute alusel tegemist lokoregionaalse haigusega ning plaanis on radiokemoteraapia)
- Immuunhistokeemilise uuringu järgselt ALK-positiivsetel juhtudel ALK FISH analüüs (kui patsient on nõus ravimit ise soetama)
- Suunamine suitsetamisest loobumise kabinetti (Kopsukliinik)

2. Ravi

Ravitaktika valitakse multidistsiplinaarse konsiiliumi poolt patsiendi eelistusi arvestades.

JHO-73 Hematoloogia- onkoloogia kliiniku kopsuvähi ravijuhis

1

op. eelae *op. järgae*

I Neoadjuvantne ja adjuvantne süsteemne ravi:

- Tsisplatiin 80 mg/m² 1.p. + gemtsitabiin 1000-1250 mg/m² 1. ja 8.p., q21, (esmavalik, kui patsient nõus käima tihedamalt)
- Tsisplatiin 80 mg/m² 1.p. + vinorelbiin 25 mg/m² 1.p. ja 8.p., q21, (teine valik patsientidele, kes nõus käima tihedamini)
- Tsisplatiin 80 mg/m² 1.p. + etoposiid 100 mg/m² 1.-3.p., q21, (esmavalik)
- Paklitakseel 200 mg/m² 1.p. + karboplatiin AUC=6 1.p., q21, (esmavalik, kui patsiendid ei talu tsisplatiini)

II Lokoregionaalse kopsuvähi radiokemoteraapia

Kopsuvähi kiiritusravi planeerimiseks on vajalik PET/KT uuring ning võimalusel 4D KT. Kopsuvähi kiiritusravi planeerimine toimub vastavalt NCCN, EORTC soovitudele ning ICRU 50, 62 ja 83 raportitele.

Kiirgusdoosid kasvaja:

- 60 Gy, a 2 Gy (mitteväikerakuline kopsuvähk, väikerakuline kopsuvähk);
- 45 Gy, a 1,5 Gy 2 x päevas (väikerakuline kopsuvähk).

Kiiritusraviga samaaegselt kasutatavad süsteemse ravi skeemid:

- Tsisplatiin 50 mg/m² päevadel 1, 8, 29, and 36; etoposiid 50 mg/m² päevadel 1-5, 29-33, (esmavalik)
- Paklitakseel 45-50 mg/m² /nädalas; karboplatiin AUC 2 /nädalas x 5, (esmavalik, kui patsient ei talu tsisplatiini)
- Karboplatiin 30mg/m² 1.-5. päeval/nädalas, x 4 (>70a patsientidele sobiv radiokemoteraapia protokoll)

III Metastaatilise kopsuvähi süsteemne ravi

Ravi vastavalt kasvaja histoloogilisele tüübile:

- Lamerakuline vähk
- Mittelamerakuline vähk (adenokartsinoom, suurerakuline vähk)
- Väikerakuline vähk

Lamerakuline vähk

- 1. rida
 - Plaatina preparaadil baseeruv keemiaravi 4-6 kuuri*
 - Parim toetav ravi
- 2. rida
 - Dotsetakseel
 - Parim toetav ravi
- 3. rida
 - Parim toetav ravi

Cisplatin
Carboplatin

best supportive care

Mittelamerakuline vähk

- 1. rida
 - Plaatina preparaadil baseeruv keemiaravi 4-6 kuuri*

- EGFR mut pos: erlotiniib, gefitiniib (kui patsiendil on tarvis kiiret sümptomite leevendust elukvaliteedi parandamiseks)
- ALK mut pos: krisotiniib (kui patsient on nõus ravimit ise soetama)
- Parim toetav ravi
- 2. rida
 - Pemetrekseel (adenokartsinoom, suurerakuline vähk)
 - EGFR mut pos: erlotiniib või gefitiniib
 - Dotsetakseel
- 3. rida
 - Parim toetav ravi

Väikerakuline vähk

- 1. rida
 - Tsisplatiin+etoposiid 4-6 kuuri
 - Karboplatiin+etoposiid 4-6 kuuri
 - Parim toetav ravi
- 2. rida
 - Topotekaan
 - Parim toetav ravi

* Palliatiivseks keemiaraviks kasutatavad raviskeemid:

- Tsisplatiin 80 mg/m² 1.p. + etoposiid 100 mg/m² 1.-3.p., q21, (esmavalik)
- Tsisplatiin 80 mg/m² 1.p. + gemtsitabiin 1000-1250 mg/m² 1. ja 8.p., q21, (esmavalik, kui patsient nõus käima tihedamalt)
- Paklitakseel 200 mg/m² 1.p. + karboplatiin AUC=6 1.p., q21, (esmavalik)
- Tsisplatiin 80 mg/m² 1.p. + vinorelbii 25 mg/m² 1.p. ja 8.p., q21, (teine valik)
- Tsisplatiin 75 mg/m² 1.p. + dotsetakseel 75 mg/m² 1.p., q21, (teine valik)

Raviefekti jälgimine

- 1. rea keemiaravi ajal vajalik ravidünaamika hindamine 2-3 ravikuuri järgselt
- 2. rea ravi korral vajalik ravidünaamika hindamine 3 kuu tagant
- Lisaks KT/MRT uuring koheselt, kui kliiniliselt kahtlus progressioonile

Kiiritusravi: sümptomite kontroll aju ja luu metastaaside ning seljaaju kompressiooni korral (luumetastaasid 8 Gy x 1; ajumetastaasid 3 Gy x 10, 4 Gy x 5; seljaaju kompressioon 4 Gy x 5).

3. Ravijärgne jälgimine

	6	12	18	24	36	48	60 kuud
Kaebused, füüsikaline uuring	X	X	X	X	X	X	X
KT-uuring (rindkere+kõht, vajadusel vaagen)*	X	X	X	X	X	X	X
MRT/KT uuring ajast	vastavalt vajadusele						
Luude stsintigraafia	vastavalt vajadusele						

SUMMARY

COST-EFFECTIVENESS OF CRIZOTINIB IN ESTONIAN HEALTHCARE SYSTEM

Andres Kutsar

Lung cancer is one of the most deaths causing cancers in the world. It causes more deaths than breast, prostate and colon cancer all together. Each year almost 1 million people get sick with lung cancer, 75% of them are men and 25% women (Tartu Ülikooli Kliinikum). In Estonia each year approximately 700 new lung cancer cases is discovered (Mägi ja Aareleid, 2009: 640). Lung cancer is divided into two subtypes: small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. First one forms 15% and second one 85% of all cancer cases. The reason why lung cancer causes so many deaths lies in the fact that most of lung cancer cases are discovered already in advanced stage which thus makes treatment much more complicated and leaves with limited options. In the final stage of lung cancer, cancer has spread into surrounding organs and in this stage of cancer there isn't anymore treatment, the only thing to do is to stop cancer from progressing for some time with certain treatment options.

Fast development of genetics and medicine has brought many discoveries regarding how diseases are forming. It is already known for many years that genetics and development of a disease is linked to each other. Research of metastatic non-small cell lung cancer has reached to the finding of an oncogene EML4-ALK which is associated with the development of the cancer. This mutation causes growth and spread of the cancer cells and the frequency of the mutation comprises 3-5% of all metastatic non-small cell lung cancers (Shaw et al., 2013). Pharmacy companies have also started using information about genetics and development of the diseases in the process of drug development. There are now many cancer drugs that target cancer on genetic level making this way treatment much more effective than currently used treatment options. One of that kind of drugs is crizotinib. Crizotinib is used in metastatic non-small cell lung cancer patients who have been diagnosed with genetic mutation EML4-ALK. Crizotinib function is to

stop growing and spreading of the cancer cells. Many clinical trials have shown several advantages that come with crizotinib treatment. For example it prolongs cancer progression free period and provides better quality of life.

In today's world where medicine is developing in such a fast pace, many health related products and services are developed that are called in health economics health technologies (for example new drug, innovative medical technologies and devices). Some of them are considered in placing into the government compensated service list. Because of the reason that there are so many of that kind of health technologies and that governments budget is restricted, it is necessary to make choices which to choose so that it would be beneficial both in economical and health related aspects. For making that kind of decisions economic evaluation is used. Economic evaluation means that new health technology is compared to current ones and under the evaluation are costs that would be required in order to start use health technology and the benefits that are received. Economically favorable health technology is that kind that provides with less costs more or same benefits than comparable health technology. Under the term benefit are meant health related improvements such as life years prolongation or better quality of life.

Economic evaluation is a very important part of health economics. Before making choices toward some health technologies it is important to evaluate both economical and clinical aspects of the health technology. If the analysis is done inadequately then there might be negative consequences that might affect governments economy.

Crizotinib has been topical subject in the world for several years and for couple of years it has been frequently spoken subject also in Estonia. In 2013 was the first time when application for adding crizotinib into the government compensated healthcare list but till now the application has not been approved. Next time to decide will be in the autumn of 2016.

The objective of current master thesis is to evaluate crizotinib cost-effectiveness in Estonia compared to currently used standard treatment (chemotherapy) as second line treatment. Analysis was based on Markov model. Cost data was obtained from Eesti Haigekassa personal, Eesti Haigekassa website, Tartu Ülikooli Kliinikumi expert, Tartu Ülikooli Kliinikumi hospital pharmacy. Clinical effectiveness data was obtained from crizotinib clinical trial PROFILE 1007.

Current master thesis thorough cost effectiveness analysis will provide additional information in deciding whether the use of crizotinib in Estonia is economically reasonable or not.

In order to reach current master thesis objective following milestones were set:

1. Provide an overview of crizotinib and lung cancer related aspects;
2. Provide an overview of economic evaluation, analysis methods and bring out the features of pharmacogenetics;
3. Provide an overview of previously performed crizotinib economic evaluation analysis based on international literature;
4. Perform crizotinib cost-effectiveness analysis in Estonia, taking into account government perspectives.

In the cost-effectiveness analysis following costs were used: ALK-positivity detecting costs, crizotinib and chemotherapy treatment costs, treatment related administration, monitoring and side effects treatment costs. Clinical data was used progression free survival and overall survival. Health utility scores were taken from Blackhall et al., 2014.

Based on analysis and calculated costs there were following main differences in costs. Administration costs were present in chemotherapy while were absent in crizotinib treatment. The reason lies in that crizotinib is in the form of a pill which means that patient can take it at home independently. While on chemotherapy treatment patient has to be present in hospital where medical personnel performs the therapy and assist patient which involves costs. Administration costs in chemotherapy treatment are 108 euros per patient.

Treatment monitoring costs per unit were the same. The difference in monitoring costs came from the fact that crizotinib treatment lasts 2.6 times longer than chemotherapy. Monitoring costs included blood sample, doctor visits and computer tomography. Costs per patient were 334 euros for crizotinib and 148 euros for chemotherapy.

Biggest difference in the costs were drug costs. Crizotinib one course of therapy costs 4780 euros, chemotherapy 732 euros. Whole courses of therapy for crizotinib costs 38 240 euros and 2930 euros for treatment with chemotherapy. All treatment related costs together resolve for chemotherapy 3293 euros and 39 500 euros for crizotinib. In addition to general costs, there are

additional costs that comes with crizotinib in the form of molecular testing of ALK-positive patients. Based on the evaluation of an expert that there is going to be approximately 6 ALK-positive patients, means that the treatment of those patients with crizotinib will cost 305 920 euros and chemotherapy 17 579 euros.

The incremental cost-effectiveness ratio of current analysis resolved in a value of 258 619 euros per QALY. It means that additional 0.140 (1.7 months) quality adjusted life years gained with crizotinib would cost 35 291 euros. Based on the calculated cost-effectiveness ratio in Estonia by the author which is 40 200 euros per QALY can conclude that use of crizotinib in Estonia is not cost-effective exceeding cost-effectiveness ratio 6.3 times. Based on the sensitivity analysis ICER was most sensitive to the change of crizotinib price and health utility scores. In order crizotinib would be cost-effective, it has to cost approximately 1000 euros per course of treatment.

Additional cost-effectiveness improvements would lie in making ALK-positive targeting more accurate, lower molecular testing prices.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Andres Kutsar,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose Krisotiniibi kulutõhusus Eesti tervishoiusüsteemis, mille juhendajad on lektor Andres Vörk ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumi vähikeskuse direktor Peeter Padrik,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.